Untersuchungen von N-Hydroxyharnstoffen und N-Hydroxyguanidinen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt
dem Fachbereich Chemie
der
Philipps-Universität Marburg/Lahn

von

Hans-Georg Scharpenberg

aus Quedlinburg/Sachsen-Anhalt

Marburg/Lahn 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Untersuchungen von N-Hydroxyharnstoffen und N-Hydroxyguanidinen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt
dem Fachbereich Chemie
der
Philipps-Universität Marburg/Lahn

von

Hans-Georg Scharpenberg

aus Quedlinburg/Sachsen-Anhalt

Marburg/Lahn 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von dem Fachbereich Chemie der
Philipps-Universität Marburg/Lahn
als Dissertation angenommen am: 18.Okt.1972
Tag der mündlichen Prüfung am: 1.Nov.1972
Berichterstatter: Prof.Dr.H.G.Aurich
Mitberichterstatter: Prof.Dr.A.Berndt

Meinem Vater

zum 60. Geburtstag

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0104

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

2. Umlagerung von N-Hydroxyharnstoffen 3

2.1. Struktur des Umlagerungsproduktes von N-Hydroxy-N-tert.butyl-N'-phenyl-harnstoff 3

2.1.1. IR-Spektren 3

2.1.2. NMR-Spektren 5

2.1.3. Weitere Hinweise 6

2.2. Umlagerung weiterer N-Hydroxyharnstoffe 8

2.3. Klärung des Umlagerungsmechanismus 11

2.3.1. Der Mechanismus 11

2.3.2. Isocyanatbanden im IR-Spektrum 11

2.3.3. Abfangen des Isocyanats mit tert.Butylamin 13

2.3.4. IR-Spektren stark verdünnter Lösungen Konformationsuntersuchungen 14

2.3.5. Kreuzungsversuche 15

2.4. Zusammenfassung des Kapitels 2 18

3. Umlagerungen und Reaktionen von N-Hydroxyguanidinen 2o

3.1. Darstellung von N-Hydroxyguanidinen 2o

3.2. Umwandlung der N-Hydroxyguanidine 21

3.2.1. Untersuchung der Umwandlung von N-Hydroxy-N-tert.butyl-N',N''-diphenylguanidin 22

3.2.2. Isolierung und spektroskopische Eigenschaften des Umlagerungsproduktes 25

3.2.3. Umwandlung weiterer N-Hydroxyguanidine 27

3.2.4. Zusammenfassung des Kapitels 3.2. 3o

3.3. Der Reaktionsmechanismus der Umwandlung 31

3.3.1. Vorschlag für den Reaktionsmechanismus 31

3.3.2. Die Dissoziation als erster Reaktionsschritt 32

3.3.2.1. NMR-spektroskopische Hinweise 32

3.3.2.2. IR-Lösungsmittelspektren 33

3.3.2.3. Kreuzungsversuche 34

3.3.3. Das Umlagerungsprodukt 35

3.3.3.1. Dissoziation des Umlagerungsproduktes 35

3.3.3.2. Reaktion des Umlagerungsproduktes mit Aminen 35

3.3.4. Bildung eines Anlagerungsproduktes aus N-Hydroxyguanidinen und Carbodiimiden 37

3.3.4.1. Auftreten des Anlagerungsproduktes im NMR 37

3.3.4.2. Addition von Diphenylcarbodiimid an N-Hydroxyguanidin bei Zimmertemperatur 38

3.3.4.3. Bildung eines gemischten Anlagerungsproduktes 4o

3.3.4.4. Die Addition verschieden reaktiver Carbodiimide 41

3.3.5. Der Oxidationsschritt 41

3.3.5.1. Das Diaziridinimin 42

3.3.5.2. Reaktion von N-Hydroxy-N-tert.butyl-N'-phenyl-N'',N''-diäthylguanidin mit Carbodiimid 43

3.3.5.3. Temperaturabhängigkeit der Radikalbildung aus N-Hydroxyguanidin und Diphenylcarbodiimid 45

3.4. Anlagerung von Carbodiimid an N-Hydroxyharnstoffe 46

3.5. Tautomerie bei N-Hydroxyguanidinen 47

3.6. Vergleichbare Reaktionen in der Literatur 51

3.6.1. Carbodiimide 51

3.6.2. Aminooxyformamidine 52

3.6.3. Diaziridinimin-Zwischenstufen 54

3.7. Zusammenfassung von Kapitel 3 55

4. Nitroxidradikale 57

4.1. Carbamoylnitroxidradikale 57

4.2. C-Aminoazomethinnitroxidradikale 59

4.2.1. Kopplungskonstanten 59

4.2.2. Lösungsmittelabhängigkeiten der Kopplungskonstanten 62

4.2.3. Temperaturabhängigkeit der Spektren 63

4.2.4. Addition von Carbodiimiden und Isocyanaten an Nitroxidradikale unter Erhaltung der Radikalfunktion 65

5. Untersuchungen an 1-Hydroxyamino - 1-aminoäthylenen und an Thiohydroxyharnstoffen 68

6. Zusammenfassung 72

7. Präparativer Teil 74
7.1. Darstellung der N-Hydroxyharnstoffe 74
7.1.1. Allgemeine Darstellung 74
7.1.2. Darstellung der Hydroxylamine 74
7.1.3. Spezielle Darstellungen 75
7.2. Darstellung der Carbamoylhydroxylamine 76
7.3. Darstellung der Additionsprodukte aus Hydroxyharnstoffen und Isocyanaten 76
7.4. Umsetzung von N-Hydroxyharnstoffen mit tert.Butylamin 8o
7.5. Durchführung der Kreuzungsversuche 8o
7.6. Die N-Hydroxyguanidine 82
7.6.1. Darstellung der N-Hydroxyguanidine 82
7.6.2. Darstellung der Carbodimide 84
7.7. Umwandlung der N-Hydroxyguanidine 84
7.7.1. Durchführung der Umwandlung 84
7.7.2. Aufarbeitung des Reaktionsgemisches 85
7.8. Kreuzungsversuche zwischen verschiedenen N-Hydroxyguanidinen 87
7.9. Umwandlung des Umlagerungsproduktes 87
7.1o. Umsetzung des Umlagerungsproduktes mit Isopropylamin 88
7.11. Umsetzung von N-Hydroxyguanidinen mit Diphenylcarbodiimid 88
7.12. Aufnahme der temperaturabhängigen ESR-Kinetik in Kapitel 3.3.5.3. 89
7.13. Darstellung von N''-disubstituiertem N-Hydroxyguanidin 89
7.14. Darstellung von 1-(Hydroxy-N-tert.butyl)-1-(N-p-tolyl)-amino-2-diphenyläthylen 9o
7.15. Darstellung von N-Hydroxy-N-tert.butyl-N'-phenyl-thioharnstoff 91
7.16. Aufnahme der Lösungsmittel IR-Spektren 91
7.17. Aufnahme der ESR-Spektren 91
8. Literaturverzeichnis 94

Allgemeine Hinweise:

In der vorliegenden Arbeit sind die Verbindungen durchlaufend mit doppelt unterstrichenen arabischen Zahlen bezeichnet.

Die hochgestellten Zahlen beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Ende der Arbeit.

Die Reaktionsgleichungen sind ebenfalls fortlaufend nummeriert, wobei die Zahlen in Klammern gesetzt sind.

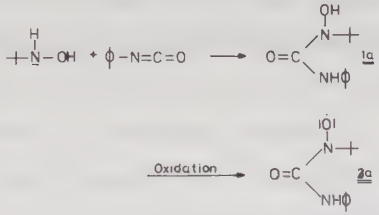
In den Reaktionsgleichungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

ϕ = phenyl
$-\!\!+$ = tert.butyl
$-\!\!<$ = iso-propyl
Et = Äthyl

Ein Teil der Arbeit wurde bereits veröffentlicht [1].

1. Einleitung

Zur Darstellung von tert.Butyl-N'-phenylcarbamoyl-nitroxid (2a) benötigte K.Kabs N-Hydroxy-N-tert.butyl-N'-phenylharnstoff (1a) [2,3]. 1a wurde seinerseits, wie von Kjellin für analoge Substanzen beschrieben, durch Umsetzung von Phenylisocyanat und tert.Butylhydroxylamin gewonnen [4].



(1)

Anhand des NMR-Spektrums von 1a in Deuterobenzol läßt sich erkennen, daß die Verbindung 1a nicht stabil ist, sondern sich leicht zu einer anderen Substanz 3a umsetzt. Das Signal der tert.Butylprotonen bei δ = 1.43 ppm (1a) verschwindet zugunsten eines Signals bei δ = 0,85 ppm (3a).

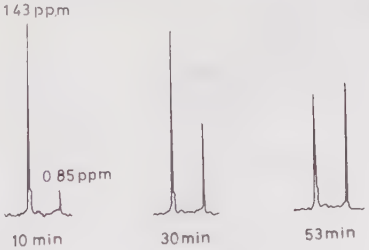
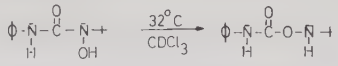


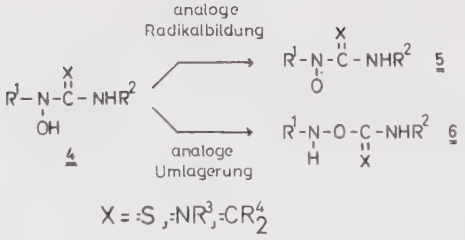
Abbildung 1: Ausschnitte aus dem NMR-Spektrum von 1a in Deuterobenzol bei 32°C, 10 min, 30 min und 53 min, nachdem die Lösung angesetzt war. Die Halbwertzeit der Umsetzung beträgt 53 min.

Es wurde schon damals angenommen, daß es sich hier um eine Umlagerung von 1a in N-tert.Butyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (3a) handelt.



1a 3a (2)

Da eine entsprechende Umlagerung in der Literatur bei analogen Verbindungen nicht erwähnt war, war es Aufgabe dieser Arbeit, zunächst die Struktur von 3a weiter abzusichern. Anschließend sollten weitere Homologe von 1a auf ihre Fähigkeit zu dieser Umlagerung untersucht werden. Daraus ergab sich dann fast zwangsläufig die Frage nach dem Mechanismus der Reaktion. Wenn dieser geklärt war, sollten weitere Verbindungen vom allgemeinen Typ 4 untersucht werden um zu prüfen, ob sie sich auf der einen Seite ebenfalls zu den entsprechenden Nitroxidradikalen vom Typ 5 oxidieren lassen und ob auch sie auf der anderen Seite eine analoge Umlagerung zu Verbindungen vom Typ 6 eingehen.



4 5 6 (3)

2. Umlagerung von N-Hydroxyharnstoffen [1])

2.1. Die Struktur des Umlagerungsproduktes

Die Struktur 3a für das Umlagerungsprodukt wird durch folgende Befunde gestützt:

2.1.1. IR-Spektren

Im IR-Spektrum (Abbildung 2) verschiebt sich die Carbonylfrequenz von 1650 cm^{-1} (für 1a) nach 1720 cm^{-1} (für 3a), was sich durch die Umwandlung der N-CO-N-Gruppierung in eine N-CO-O-Gruppierung gut erklären läßt.

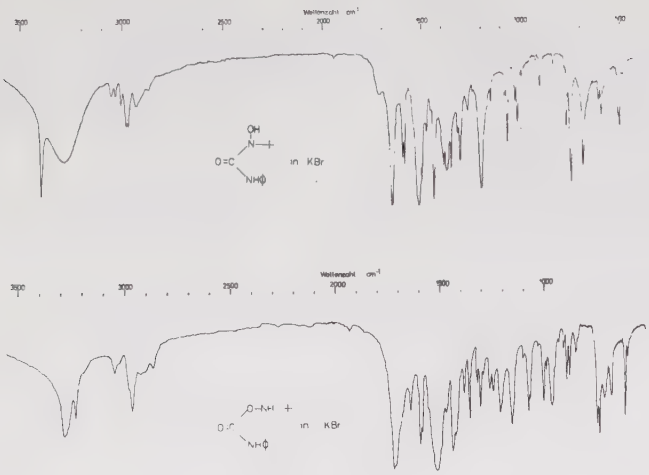
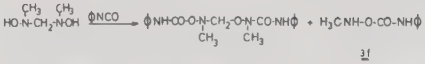


Abbildung 2: IR-Spektren von 1a und 3a in KBr

So liegt die Carbonylfrequenz der vergleichbaren Urethane ebenfalls bei dieser Wellenzahl (z.B. O-Methyl-N-phenyl-urethan $\tilde{\nu}_{CO}$ = 1730 cm^{-1}). G. Zinner und W. Kliegel beschreiben N-Methyl-O-phenylcarbamoyl-hxdroxylamin (3f), welches sie durch Einwirkung von Phenylisocyanat auf

N,N'-Dimethyl-N,N'-dihydroxyaminal neben anderen Produkten erhielten (4). Sie finden hier eine Carbonylbande bei λ = 5.84 μ, welches einer Wellenzahl von 1720 cm^{-1} entspricht [5].



(4)

Im Bereich über $\tilde{\nu}$ = 3000 cm^{-1} finden sich bei 1a (in KBr) zwei Banden, und zwar eine scharfe bei $\tilde{\nu}$ = 3400 cm^{-1} und eine breite bei $\tilde{\nu}$ = 3280 cm^{-1} (Abbildung 2).
Die Zuordnung dieser Banden konnte nicht eindeutig geklärt werden. Russische Autoren [6] ordnen bei analogen Hydroxyharnstoffen die Bande bei der höheren Wellenzahl der NH-Schwingung und die Bande bei der niederen Wellenzahl der OH-Schwingung zu.
Bei 3a findet sich nur noch die breite Bande bei $\tilde{\nu}$ = 3280 cm^{-1}.

Besser ist hier der Vergleich der IR-Spektren in Tetrachlorkohlenstoff.

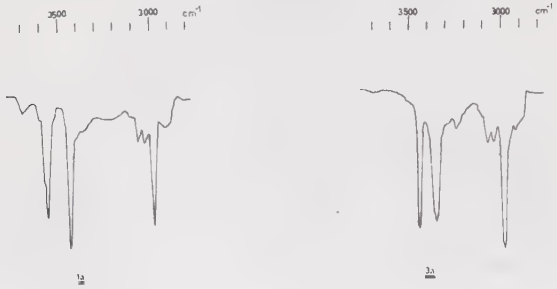


Abbildung 3: IR-Spektren von 1a und 3a in CCl_4 (etwa 5 . 10^{-4} molare Lösung)

In beiden Spektren erscheint die NH-Schwingung des phenylsubstituierten Stickstoffs bei etwa $\bar{\nu}$ = 345o cm^{-1}, die freie OH-Schwingung in dem Spektrum von 1a bei $\bar{\nu}$ = 357o cm^{-1} ist in dem von 3a zugunsten einer Schwingung bei $\bar{\nu}$ = 335o cm^{-1} verschwunden. Die letztere dürfte ebenfalls einer NH-Schwingung zugeordnet werden.

Die OH- und die NH-Gruppierungen lassen sich durch Schütteln der Tetrachlorkohlenstofflösungen mit D_2O deuterieren. Erwartungsgemäß treten damit folgende Verschiebungen zu tieferen Frequenzen ein:

	Wellenzahlen der undeuterierten Verbindung	Wellenzahl der deuterierten Verbindung
1a	357o cm^{-1}	26oo cm^{-1}
	345o cm^{-1}	252o cm^{-1}
3a	345o cm^{-1}	252o cm^{-1}
	335o cm^{-1}	244o cm^{-1}

2.1.2. NMR-Spektren

In den NMR-Spektren lassen sich die NH- und die OH-Protonen nicht unterscheiden. Das Verhältnis der tert. Butylprotonen zu den restlichen Protonen beträgt aber bei beiden Verbindungen erwartungsgemäß 9:7.

Bei 1a ist eine Delokalisierung des freien Elektronenpaars am Stickstoff zur Carbonylgruppe möglich. Dadurch ist hier die Abschirmung der tert.Butylprotonen etwas geringer als bei 3a. Erwartungsgemäß erscheinen also die tert.Butylprotonen im Spektrum von 3a bei höherem Feld als bei dem von 1a.

Tabelle I

NMR-Verschiebung der tert.Butylprotonen in 1a und in 3a sowie die Halbwertzeiten der Reaktion (2) in Abhängigkeit vom Lösungsmittel bei 32°C und etwa o.15 m Lösungen.

Lösungsmittel	Verschiebung von 1a/ppm	Verschiebung von 3a/ppm	Halbwertzeit/min
$CDCl_3$	1.37	1.15	2o
C_6D_6	1.43	o.85	5o
CD_3OD	1.43	1.2o	9o
CD_3CN	1.37	1.13	2oo
CD_3COCD_3	1.43	1.17	48o
D_5-Pyridin	1.64	1.15	14oo [+])

[+]) während der Messung bildet sich freies tert.-Butylhydroxylamin, welches offenbar nicht weiterreagiert.

Es ist auffällig, daß in den aromatischen Lösungsmitteln die Signale der beiden Substanzen besonders weit auseinanderliegen. Das dürfte durch die Bildung spezifisch orientierter Komplexe zwischen den Substanzen und den aromatischen Lösungsmitteln bedingt sein. [7,8])

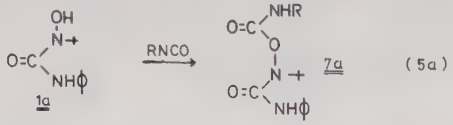
2.1.3. Weitere Hinweise

Die Elementaranalyse von 3a stimmt mit den theoretischen Werten überein (vgl. Kap. 7.1, S.74)

Im Massenspektrum findet sich der erwartete Molekularpeak bei m/e = 2o8.

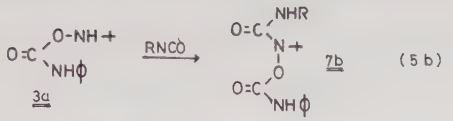
Außerdem sei erwähnt, daß sich 1a im Gegensatz zu 3a zu den entsprechenden Nitroxidradikalen oxidieren läßt. 3a wird unter diesen Bedingungen überhaupt nicht angegriffen.

Als letzter und entscheidender Hinweis mag die Addition von Isocyanaten an 1a bzw. 3a gelten [9]).



1a 7a (5a)

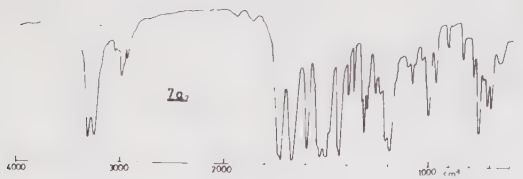
(5)



3a 7b (5b)

7a1, 7b1: R = ϕ
7b2, 7a2: R = p-CH3-C6H4

Ist R = phenyl, setzt man also Phenylisocyanat ein, so erhält man erwartungsgemäß bei beiden Reaktionen identische Produkte (7a1 = 7b1), wie sich aus den IR - Spektren erkennen läßt. Daß während dieser Reaktion die Ausgangskomponenten 1a bzw. 3a keine strukturellen Veränderungen erfahren, zeigt die Umsetzung mit einem substituierten Phenylisocyanat (R = p-tolyl). In diesem Fall sind die beiden Produkte 7a2 und 7b2 voneinander verschieden, wie aus den IR-Spektren hervorgeht.



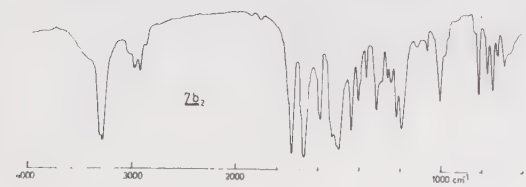


Abbildung 4 :

IR-Spektren von 7a2 und 7b2 in KBr

Es sei außerdem darauf hingewiesen,daß die Reaktion (5a) erheblich schneller verläuft als die Reaktion (5b).

2.2 Umlagerung weiterer N-Hydroxyharnstoffe

Außer 1a wurde eine Reihe weiterer N,N'-disubstituierter Hydroxyharnstoffe auf die Reaktion (6) hin untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle II zusammengefaßt.

(6)

(Substituentenschlüssel siehe Tabelle II,S.9)

Hier ergibt sich folgendes Bild:

a) Je sterisch anspruchsvoller R^1 ist,umso leichter verläuft die Reaktion (6).Vergleicht man zum Beispiel 1a mit 1c und 1f,so ist leicht zu sehen,daß der Ersatz der tert.Butylgruppe in 1a durch eine Isopropylgruppe zu einer erheblichen Verlangsamung führt,während die Methylverbindung (R^1= CH_3) die Umlagerung überhaupt nicht mehr zeigt.

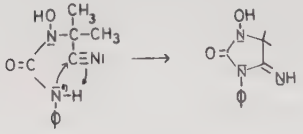
b) Der Einfluß von R^2 ist ebenfalls von sterischen Faktoren bestimmt.Der Ersatz einer Cyclohexylgruppe (z.B.1b) durch eine Methylgruppe (zu 1k) bringt eine deutliche Erschwerung der Reaktion (6) mit sich.

Tabelle II

Uebersicht über die dargestellten N-Hydroxyharnstoffe

	R^1	R^2	HWZ/min	Lsm.	Temp./°C	Bemerkungen
a	$C(CH_3)_3$	C_6H_5	2o	$CDCl_3$	32	
			5o	C_6D_6	32	
b	$C(CH_3)_3$	c.C_6H_{11}	12o	C_6D_6	4o	
c	$CH(CH_3)_2$	C_6H_5	48o	C_6D_6	8o	zersetzt sich teilweise zu Diphenylharnstoff
d	$CH(CH_3)_2$	c.C_6H_{11}	keine Umlagerung			
e	c.C_6H_{11}	C_6H_5	keine Umlagerung			
f	CH_3	C_6H_5	keine Umlagerung			
g	C_6H_5	C_6H_5	keine Umlagerung			
h	$C(CH_3)_3$	p-NO_2-C_6H_4	ca.1o	$CDCl_3$	32	
i	$C(CH_3)_2CN$	C_6H_5	keine Umlagerung			
j	$CH(CH_3)_2$	p-NO_2-C_6H_4	nicht vermessen			
k	$C(CH_3)_3$	CH_3	ca.12o	$CDCl_3$	6o	
l	$C(CH_3)_3$	α-Naphthyl	5	$CDCl_3$	32	
m	$C(CH_3)_3$	o-CN-C_6H_4	nur das Umlagerungsprodukt ist zu fassen			
n	$C(CH_3)_3$	p-CH_3-C_6H_4	2o	$CDCl_3$	32	
o	1-methyl-cyclohexyl	C_6H_5	2o	$CDCl_3$	32	

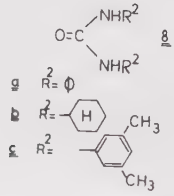
c) Ersetzt man in der tert.Butylgruppe von 1a eine Methylgruppe durch einen Cyanorest (1i), so findet die Reaktion (6) bei Zimmertemperatur nicht mehr statt. Hier sei hinzugefügt, daß 1i in einer Konkurrenzreaktion leicht eine Cylisierung eingeht[10]. Das geschieht sogar in festem Zustand.



(7)

d) Eine elektronenziehende Gruppe in R^2 bringt hingegen eine erhebliche Reaktionsbeschleunigung mit sich, wie ein Vergleich von 1a, 1h und 1m zeigt.

Aus den Hydroxyharnstoffen entsteht nach längerem Refluxieren in Chloroform oder in Benzol der Harnstoff 8. Das wurde allerdings nur bei den Verbindungen 1a bis 1g untersucht.



(8)

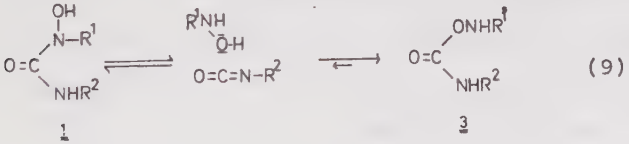
Der Mechanismus dieser Reaktion konnte bisher nicht geklärt werden. Der Harnstoff bildet sich jedenfalls sowohl direkt aus den Hydroxyharnstoffen (Beispiel 1f) wie auch aus dem Umlagerungsprodukt (Beispiel 3a).

Diphenylharnstoff entsteht übrigens auch beim Ansäuern von 1a, 1c und 1f bei Zimmertemperatur sowie beim Kochen von 1f in Natronlauge [4]).

2.3. Klärung des Umlagerungsmechanismus

2.3.1. Der Mechanismus

Eine Reihe von Befunden zeigt, daß die Umlagerung im Sinne der Gleichung (9) erfolgt. Demnach sollte also der Hydroxyharnstoff 1 leicht in Umkehrung seiner Bildungsgleichung in Isocyanat und Hydroxylamin dissoziieren. Für den Angriff des Hydroxylamins gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten. Erfolgt der nukleophile Angriff am zentralen Kohlenstoff des Isocyanats mit dem Stickstoff des Hydroxylamins, so bildet sich das Ausgangsprodukt 1, dessen Bildung offenbar kinetisch bevorzugt ist. Erfolgt dagegen der Angriff über den Sauerstoff, so erhält man das in einigen Fällen thermodynamisch bevorzugte Umlagerungsprodukt 3.



1 3 (9)

2.3.2. Isocyanatbanden im IR

Die Dissoziation von 1a läßt sich bei der IR-spektroskopischen Untersuchung in Lösung nachweisen (CCl_4, 5 . 10^{-4} molar). Dabei tritt bei 2240 cm^{-1} eine Isocyanatbande auf, welche in KBr nicht vorliegt und deren Intensität mit steigender Temperatur zunimmt.

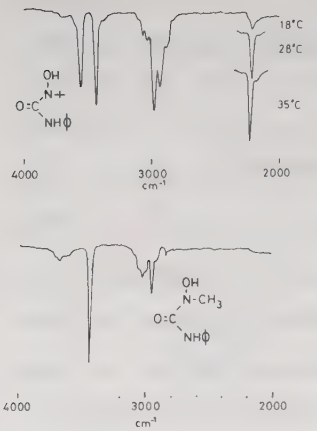
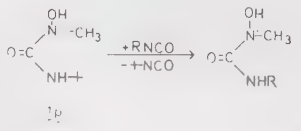


Abbildung 5: IR-Spektrum von 1a und 1f in Tetrachlorkohlenstoff (5.10^{-4} molar)

Nimmt man unter denselben Bedingungen das Spektrum von 1f auf, so findet man keine Isocyanatbande. Dieser Befund deutet auf eine erheblich bessere Dissoziationsfähigkeit von 1a gegenüber 1f hin.

Russische Autoren beobachteten im IR-Spektrum von N,N'-Dialkyl-N-hydroxyharnstoffen oberhalb von 40° in der Gasphase ebenfalls eine Isocyanatbande, die mit steigender Temperatur intensiver, mit abnehmender Temperatur wieder schwächer wurde. Offenbar handelt es sich auch hier um eine reversible Dissoziation [11].

In derselben Arbeit beschreiben die Autoren eine Umcarbamoylierung ebenfalls von N,N'-Dialkyl-N-Hydroxyharnstoffen nach der Gleichung (1o).

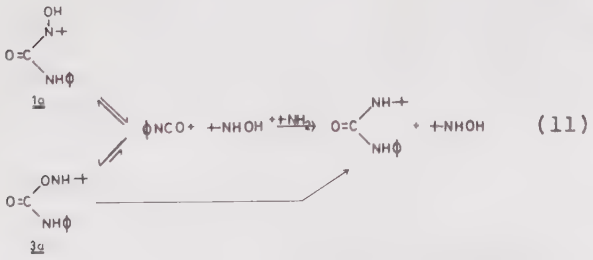


(1o)

Die Autoren postulieren hier einen Mechanismus, der ebenfalls eine Dissoziation von 1p ähnlich wie in der Gleichung (9) voraussetzt. Allerdings schließen sie andere Mechanismen, insbesondere einen direkten elektrophilen Angriff des Isocyanats auf den Hydroxylaminstickstoff von 1p, nicht aus. Nach unseren Ergebnissen ist in diesem Fall der letztere Mechanismus wahrscheinlicher. 1p dürfte in Lösung nur wenig dissoziieren.

2.3.3. Abfangen des Isocyanats mit tert.Butylamin

Das bei der Dissoziation laut Gleichung (9) entstehende Phenylisocyanat konnte durch tert.Butylamin abgefangen werden. Hierzu wurde 1a mit tert.Butylamin im Ueberschuß (Lösungsmittel Chloroform oder Aether) bei Zimmertemperatur umgesetzt. Aus dem Rückstand konnten N-tert.Butylhydroxylamin sowie N-tert.Butyl-N'-phenylharnstoff isoliert werden. In der gleichen Weise, wenn auch unter schärferen Bedingungen, läßt sich 3a umsetzen.



(11)

Die Produkte wurden IR- und massenspektroskopisch identifiziert.

Bei dem Versuch, 1f in der gleichen Weise umzusetzen, konnte nur Ausgangsprodukt isoliert werden.

Ein direkter nukleophiler Angriff des Amins auf 1a dürfte damit auszuschließen sein, da in diesem Falle das sterisch weniger gehinderte 1f besser reagieren müßte als 1a. Der Mechanismus über die Dissoziation dagegen erklärt das vorliegende Ergebnis.

Allerdings kann bei der entsprechenden Reaktion von 3a auch der direkte nukleophile Angriff des Amins auf den zentralen Kohlenstoff nicht ausgeschlossen werden.

2.3.4. IR-Spektren stark verdünnter Lösungen Konformationsuntersuchungen

Einen wichtigen Hinweis auf die unterschiedliche Stabilität von 1a und 1f geben die IR-Spektren in stark verdünnten Lösungen.

Das Spektrum von 1a in CCl_4 ($5 \cdot 10^{-4}$ molare Lösung, 5 cm - Küvette) (Abb. 5) zeigt überraschend eine freie OH-Gruppe, obwohl in der Konformation A günstige Voraussetzungen für eine intramolekulare Wasserstoffbrücke bestehen sollten.

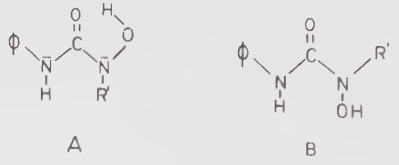


Abbildung 6: Mögliche Konformationen der N-Hydroxyharnstoffe

Offenbar machen jedoch die sterischen Verhältnisse in 1a die Konformation A so ungünstig, daß die Konformation B mit einer freien OH-Gruppe bevorzugt ist.

Diese Annahme wird dadurch bestätigt, daß das entsprechende Spektrum von 1f keine Bande um 3600 cm^{-1} aufweist (Abb. 5), wohl aber eine stark verbreiterte Bande bei 3020 cm^{-1}, die einer intramolekular gebundenen OH-Gruppe zuzuordnen ist.

Auch bei 5 . 10^{-5} molaren Lösungen ist diese Bande noch zu erkennen, sodaß eine intermolekulare Bindung auszuschließen sein dürfte.

Tabelle III

IR-Frequenzen von 1a und 1f in CCl_4 im Bereich von 3600 cm^{-1} bis 2500 cm^{-1} (5 . 10^{-4} molare Lösungen)

1a	3550 cm^{-1}	freie OH-Gruppe
	3430 cm^{-1}	NH-Gruppe
	2970 cm^{-1}	Alkylreste
1f	3440 cm^{-1}	NH-Gruppe
	3020 cm^{-1}	gebundene OH-Gruppe (breit)
	2950 cm^{-1}	Alkylreste

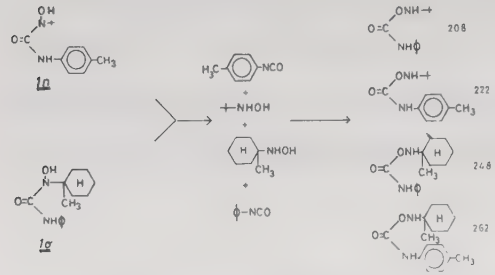
Aehnliche Untersuchungen führte die bereits erwähnte russische Arbeitsgruppe an N,N'-diarylsubstituierten N-Hydroxyharnstoffen durch, die offenbar ebenfalls in der Konformation B vorliegen [6].

2.3.5. Kreuzungsversuche

Um den Mechanismus der Gleichung (9) zu bestätigen, wurde eine Reihe von Kreuzungsversuchen durchgeführt.

a) In einem ersten Kreuzungsversuch wurde eine Mischung von 1n und 1o in Chloroform refluxiert oder bei Zimmertemperatur gehalten. Nach dem angegebenen Mechanismus

müssen nach der Reaktion vier Umlagerungsprodukte in dem Reaktionsgemisch vorliegen.



(12)

Dies ist auch der Fall. Die vier Umlagerungsprodukte wurden anhand ihrer Molekularpeaks im Massenspektrum identifiziert.

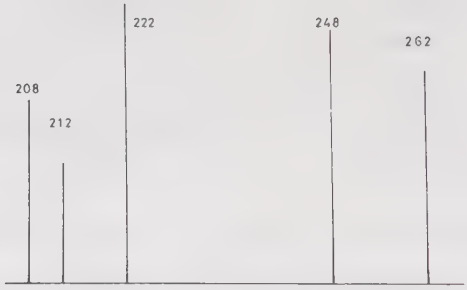
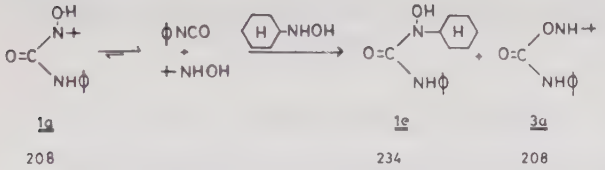


Abbildung 7: Massenspektrum des Reaktionsgemisches aus der Reaktion (12). Der Peak m/e = 212 dürfte dem Diphenylharnstoff zuzuordnen sein

Außerdem wurde das Reaktionsgemisch mit Hilfe authentischer Vergleichssubstanzen dünnschichtchromatographisch untersucht. Auch hier trat die erwartete Uebereinstimmung ein. Ferner ist zu erwähnen, daß bei der Oxidation des Reaktionsproduktes kein Radikal mehr auftritt.

Die umgelagerten Produkte 3n und 3 o wurden auf dieselbe Weise behandelt. Hier ergaben sich keine Kreuzungsprodukte.

b) Auf die Richtigkeit des vorgeschlagenen Mechanismus weist auch folgendes Experiment hin:
1a wurde in Chloroform mit Cyclohexylhydroxylamin umgesetzt.



1a 208 | 1e 234 | 3a 208 (13)

Im Massenspektrum des Reaktionsproduktes sind wieder beide erwartete Molekularpeaks zu finden.

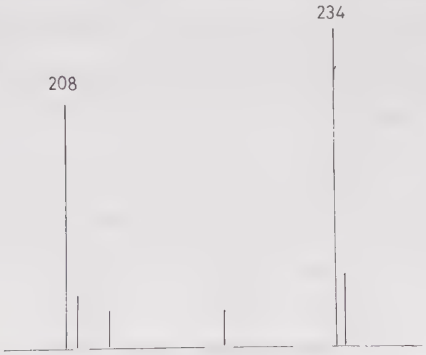


Abbildung 8: Massenspektrum des Reaktionsgemisches der Reaktion (13)

Ferner konnte auch hier das Vorliegen beider Produkte durch Dünnschichtchromatographie gezeigt werden. Außerdem erhält man nach der Oxidation des Reaktionsgemisches

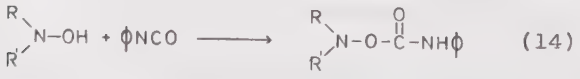
mit PbO_2 in Benzol das erwartete Radikal 2e, woraus hervorgeht, daß bei diesem Kreuzungsversuch 1e und nicht etwa das umgelagerte Produkt 3e entstanden ist.

2.4. Zusammenfassung von Kapitel 2

a) Wie in Kapitel 2.3.4. festgestellt wurde, liegt 1a in der Konformation B vor (Abbildung 6). Da die stabilisierende Wasserstoffbrücke fehlt, wird die Dissoziation von 1a in Isocyanat und Hydroxylamin erleichtert.

b) 1a ist offenbar thermodynamisch weniger stabil als 3a, in dem die tert.Butylgruppe weniger mit dem Rest des Moleküls in sterische Wechselwirkung tritt. Es entsteht also bei der Reaktion von tert.Butylhydroxylamin und Phenylisocyanat zunächst das, wegen des stärkeren nukleophilen Charakters des Stickstoffs, kinetisch kontrollierte Produkt 1a, welches sich nach erneuter Dissoziation in das thermodynamisch stabilere Produkt 3a umlagert.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß N,N'-disubstituierte Hydroxylamine das Phenylisocyanat direkt mit dem Sauerstoff angreifen [9, 12, 13].



(14)

c) Für die Dissoziation von 1a sind die geometrischen Voraussetzungen besonders günstig. Die Bindungen, welche gespalten bzw. geknüpft werden, liegen alle

in einer Ebene. Aus diesem Grund sollte ein besonders energiearmer Uebergangszustand möglich sein. (Abb. 9)

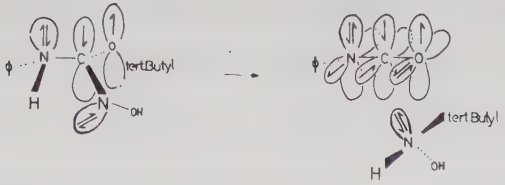


Abbildung 9: Lage der Orbitale in 1a und in Phenylisocyanat

1a (15)

d) Die Dissoziation dürfte sich in der Weise abspielen, daß das Proton von N^2 nach N^1 wandert und sich unter Spaltung der C-N^1-Bindung die C=N^2-Doppelbindung bildet. Mit diesem Bild lassen sich die elektronischen Einflüsse von R^1 und R^2 erklären:

α) Die Umlagerung verläuft umso leichter, je leichter der Wasserstoff an N^2 abspaltbar ist. Elektronenacceptoren in R^2 können das Abspalten erleichtern.

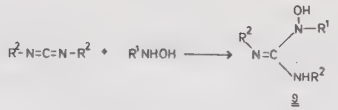
β) Die Herabsetzung der Basizität an N^1 erschwert die Reaktion. Aus diesem Grunde finden wir bei R^1 = phenyl (1g) sowie R^1 = C $(CH_3)_2$CN (1i) keine Umlagerung.

3. Umlagerung und Reaktionen von N-Hydroxyguanidinen

3.1. Darstellung der N-Hydroxyguanidine

N-Hydroxyguanidine vom Typ 9 wurden zuerst von Stollé im Jahre 1899 [14, 15]) und lo Jahre später von M. Busch hergestellt [16]). Es handelte sich hier um N,N',N''-Triarylhydroxyguanidine, die durch die Reaktion (16) von Diarylcarbodiimiden und Hydroxylaminen gewonnen wurden.

Als die Ergebnisse dieser Arbeit bereits vorlagen, erschien eine Veröffentlichung von G. Zinner und H. Gross [17]), in der verschiedene Derivate des Verbindungstyps 9 beschrieben wurden. Allerdings konnten wir einige Ergebnisse dieser Autoren nicht bestätigen (vergleiche Kapitel 3.6.2.).



(16)

9

Tabelle IV

Aufzählung der dargestellten N-Hydroxyguanidine

	R^1	R^2
9a	tert.butyl	phenyl
9b	isopropyl	phenyl
9c	tert.butyl	cyclohexyl
9d	cyclohexyl	cyclohexyl
9e	cyclohexyl	phenyl
9f	phenyl	phenyl
9g	methyl	phenyl
9h	isopropyl	3.5 dimethylphenyl
9i	tert.butyl	3.5 dimethylphenyl

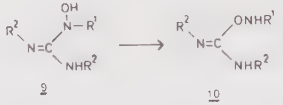
In der vorliegenden Arbeit wurden die N-Hydroxyguanidine 9a - 9i ebenfalls nach Gleichung (16) aus Carbodiimiden und Hydroxylaminen hergestellt, wobei als Lösungsmittel n-Pentan verwendet wurde. Die Produkte fallen während der Darstellung meist analysenrein aus und lassen sich schnell trocknen. Bei reaktiveren Derivaten ist diese Tatsache sehr wichtig, weil sonst sofort eine weitere Reaktion eintritt. So konnten auch Zinner und Gross, die die Umsetzung in Dioxan durchführten, die reaktiveren Hydroxyguanidine nicht isolieren.

Nur in den Fällen, in denen sich die Ausgangsprodukte in n-Pentan extrem schlecht lösten, läßt sich als Lösungsmittel Aether einsetzen. Es muß aber immer dafür gesorgt werden, daß während der gesamten Reaktion ein Ueberschuß an Hydroxylamin vorliegt, da Carbodiimid mit den entstandenen Hydroxyguanidinen zu Radikalen weiterreagiert (vergleiche Kapitel 3.3.4.2., S. 38).

Die weiteren Untersuchungen beschränkten sich in der Hauptsache auf die Verbindungen 9a, 9b und 9c.

3.2. Umwandlung der N-Hydroxyguanidine

Es interessierte nun vor allem, ob diese Hydroxyguanidine eine, der Reaktion (6) analoge, Reaktion (17) eingehen.



9 10 (17)

3.2.1. Untersuchung der Umwandlung bei 9a ($R^1 = C(CH_3)_3$, $R^2 = C_6H_5$)

9a ist in Lösung sehr unbeständig. So konnte ein NMR-Spektrum von 9a in Deuterochloroform nur bei tiefer Temperatur erhalten werden.

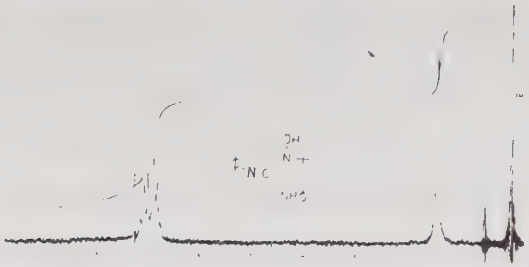


Abbildung 10: NMR-Spektrum von 9a bei -30°C in Deuterochloroform

Erhöht man die Temperatur, so wandelt sich 9a offenbar in ein Gemisch verschiedener Substanzen um. Während dieser Reaktion fällt Diphenylharnstoff 8a aus. Die Umwandlung läßt sich leicht NMR-spektroskopisch anhand der Signale der tert.Butylprotonen verfolgen (Abb. 11).

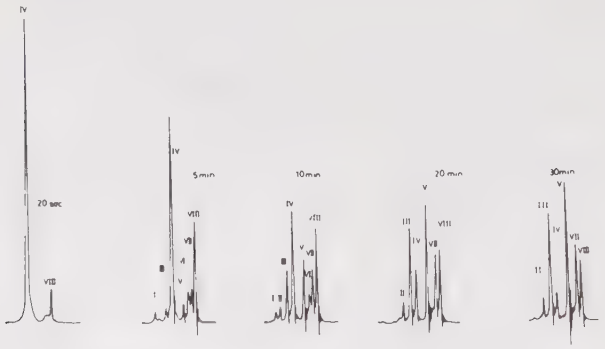


Abbildung 11: Zersetzung von 9a in Deuterochloroform bei 32°C im NMR-Spektrum. Die Zuordnung der Signale - es handelt sich um die der tert.Butylgruppen - ist in der Tabelle V zu finden (S. 24)

Nach völliger Umwandlung zeigt das Reaktionsgemisch die in der Abbildung 12 wiedergegebenen Signale für die tert.Butylprotonen.

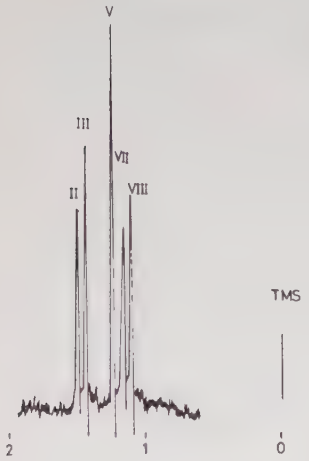
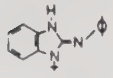
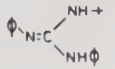
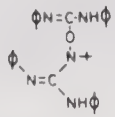
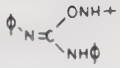


Abbildung 12: Ausschnitte aus dem NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches nach der Umwandlung von 9a in Chloroform

Durch teilweise Trennung des Reaktionsgemisches sowie durch Vergleichsspektren konnten sämtliche Signale zugeordnet werden (Tabelle V). Die Identifizierung der Reaktionsprodukte wird außerdem durch den dünnschichtchromatographischen Vergleich mit authentischen Proben bestätigt.

Tabelle V

Produkte aus der Zersetzung von 9a

	Struktur	NMR-Verschiebung in ppm	Bezeichnung
I	←N=O dimer	1.55	15
II		1.50	11a+)
III		1.44	12a
IV		1.37	9a)
V	←N=O monomer	1.25	13
VI		1.20	14a
VII		1.16	10a
VIII	← NHOH	1.11	16

Die zeitliche Verfolgung der Reaktion mittels NMR zeigt ein komplexes Reaktionsgeschehen an. Die Entstehung und das Verschwinden der Signale in der Abbildung 11 ist graphisch in der Abbildung 13 dargestellt.

+) An dieser Stelle möchte ich Herrn Doz. Dr. Quast, Würzburg, für die Uberlassung einer authentischen Probe von 11a und für eine Reihe freundlicher Ratschläge herzlich danken.

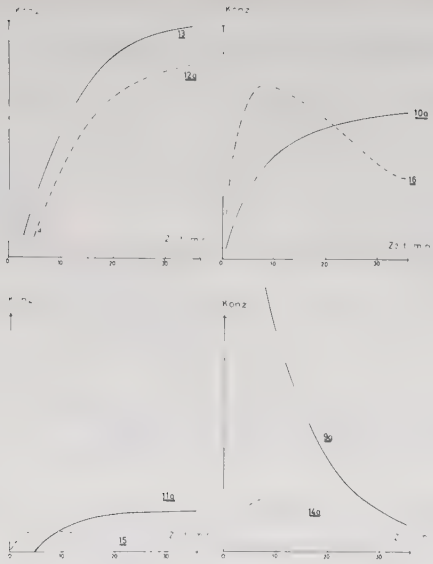


Abbildung 13: Graphische Darstellung des Verhaltens der Reaktionsprodukte aus 9a. Als Ordinate wurde die Höhe der Signale aus Abb. 11 aufgetragen

3.2.2. Isolierung und spektroskopische Eigenschaften des Umlagerungsproduktes

Tatsächlich liegt also in dem Reaktionsgemisch das gesuchte Umlagerungsprodukt 10a vor, allerdings nur in untergeordnetem Maße neben einer Reihe anderer Umwandlungsprodukte.

10a läßt sich nach der Zersetzung von 9a in CCl_4 aus dem entstandenen Reaktionsgemisch durch fraktioniertes Fällen mit Petroläther gewinnen. Der Nachweis der Struktur von 10a erfolgt in Analogie zu dem Nachweis der Struktur von 3a. So verschiebt sich auch hier im IR (KBr)

die Absorption der C=N-Gruppierung von 1620 cm^{-1} (9a) nach höherer Wellenzahl zu 1670 cm^{-1} (10a).

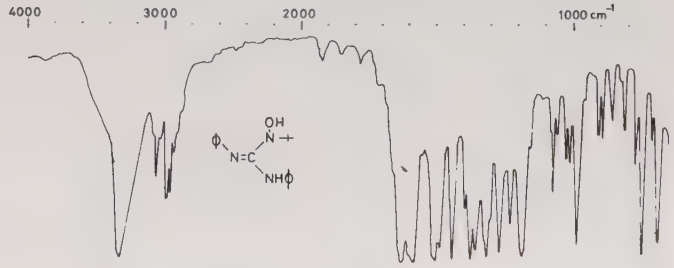


Abbildung 14: IR-Spektren von 9a in KBr

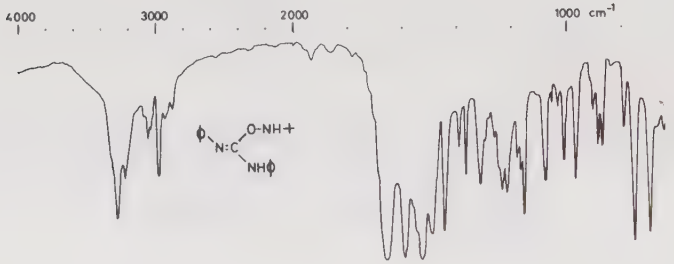


Abbildung 15: IR-Spektren von 10a in KBr

Die IR-Spektren von 9a in CCl_4 sind wegen der starken Dissoziation etwas schwierig zu deuten, doch scheint hier eine breite Bande für eine gebundene OH-Gruppe bei $\tilde{\nu}$ = 3250 cm^{-1} aufzutreten (Abb. 16, S. 33), die in dem Spektrum von 10a nicht mehr zu finden ist.

Im NMR-Spektrum verschiebt sich durch die Umlagerung die Lage der tert.Butylprotonen in $CDCl_3$ von δ = 1.37 ppm (9a) nach δ = 1.16 ppm (10a). Auch hier gilt dieselbe Erklärung wie in Kapitel 2.1.2 (S. 5). In 9a ist im

Gegensatz zu 10a eine Delokalisierung des freien Elektronenpaars des Hydroxystickstoffs zur Iminogruppe möglich. Dadurch wird eine geringere Abschirmung der tert.Butylprotonen hervorgerufen, die den entsprechenden Peak für 9a bei niederem Feld als bei 10a erscheinen läßt.

3.2.3. Umwandlung weiterer N-Hydroxyguanidine

3.2.3.1. Umwandlung von 9b ($R^1 = CH(CH_3)_2$, $R^2 = C_6H_5$)

Auch 9b wandelt sich, allerdings nur unter erheblich schärferen Bedingungen, um. So dauert die Zersetzung in Chloroform bei Zimmertemperatur mehrere Wochen. Refluxiert man allerdings diese Lösung, so kann nach etwa einer Stunde kein Ausgangsprodukt mehr festgestellt werden.

Es gelang, das Reaktionsgemisch präparativ zu trennen. Hierbei wurden identifiziert:

Diphenylharnstoff	8a
N-Isopropyl-N',N''-diphenylguanidin	12b
Acetoxim	

Die drei Verbindungen lagen etwa im Verhältnis 1:1:1 vor.

Während Acetoxim dem bei der Zersetzung von 9a entstandenen Nitroso-tert.butan 13 entspricht (Nitrosoisopropan würde sich zu Acetoxim umlagern), konnten zu 11a und zu 10a analoge Verbindungen nicht nachgewiesen werden. Es wird jedoch nicht grundsätzlich ausgeschlossen, daß sie in sehr kleinen Mengen vorhanden sind. Das Anlagerungsprodukt 14b war im NMR-Spektrum nicht zu sehen.

3.2.3.2. Umwandlung von 9c ($R^1 = C(CH_3)_3, R^2 = c.C_6H_{11}$)

Diese Umwandlung verlief ebenfalls erheblich langsamer als bei 9a, doch deutlich schneller als bei 9b. Daher bot sich 9c zur Messung der Zersetzungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom Lösungsmittel an. Aus den NMR-Spektren wurde die Zeit abgeschätzt, in der 9c zur Hälfte zerfallen war.

Tabelle VI

Lösungsmittel	Halbwertzeit/min bei 32°C
Cyclohexan	13o
CCl_4	8o
Benzol	6o
Chloroform	9o
Aceton	5o
Acetonitril	7o

Wegen der breiten Cyclohexylbanden erheben diese Messungen natürlich keinen Anspruch auf allzu große quantitative Exaktheit.

Als Umwandlungsprodukte konnten hier identifiziert werden:

Nitroso-tert.butan	13
N-tert.Butyl-N',N''-dicyclohexylguanidin	12c
Dicyclohexylharnstoff	8b

Auch werden zu 11a und zu 10a analoge Verbindungen nicht ausgeschlossen, konnten aber ebenso wie 14c nicht nachgewiesen werden.

3.2.3.3. Umwandlung von 9d (R^1=R^2=cyclo-C_6H_{11})

Im NMR-Spektrum ist eine Zersetzung zu erkennen, wenn man 9d in $CDCl_3$ 2 Tage bei 60°C hält. Die Reaktionsprodukte wurden allerdings nicht mehr genauer untersucht, doch konnte N.N'-Dicyclohexylharnstoff (8b) isoliert werden.

3.2.3.4. Umwandlung von 9e (R^1=cyclo-C_6H_{11}, R^2=phenyl)

Die Zersetzungsgeschwindigkeit von 9e entspricht etwa der von 9b. Es wurden auch die analogen Produkte gefunden:

Diphenylharnstoff	8a
N-cyclohexyl-N',N''-diphenylguanidin	12e
Cyclohexanonoxim	18

3.2.3.5. Umwandlung von 9f (R^1=R^2=phenyl)

9f wurde nach R. Stollé [15]) hergestellt. Eine Zersetzung konnte nicht festgestellt werden.

3.2.3.6. Umwandlung von 9g (R^1=CH_3, R^2=phenyl)

9g konnte leider nicht kristallin erhalten werden. Auch die Trennung und die Reinigung machten Schwierigkeiten.

Wurde das bei der Darstellung erhaltene Oel in Benzol refluxiert, so konnte kein Diphenylharnstoff nachgewiesen werden. Offenbar findet also hier keine Umwandlung statt.

3.2.3.7. Umwandlung von 9h und 9i

Beide Verbindungen verhielten sich ähnlich wie die unsubstituierten Derivate 9a und 9b. Sie wurden nur als Analogsubstanzen für die Kreuzungsversuche hergestellt. Umlagerungsprodukte 1o konnten auch hier nicht festgestellt werden.

3.2.4. Zusammenfassung des Kapitels 3.2.

Die bisherigen Beobachtungen lassen folgende Aussagen zu:

a) Die Hydroxyguanidine zersetzen sich umso leichter je sterisch anspruchsvoller R^1 ist. Ist R^1 sehr sperrig, so läßt sich das Hydroxyguanidin nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen darstellen (z.B. 9a). Bei weniger anspruchsvollem R^1 müssen schärfere Bedingungen angewendet werden (z.B. 9b), während bei kleinem R^1 die Substanz offenbar unzersetzt refluxiert werden kann (z.B. 9g).

b) Zersetzen sich die N-Hydroxyguanidine, so entstehen in allen Fällen die dem zugehörigen Carbodiimid entsprechenden Harnstoffe, die einfachen Guanidine sowie die Oxidationsprodukte der zugehörigen Hydroxylamine. Im Falle von 9a konnten weitere Nebenprodukte nachgewiesen werden, insbesondere das Umlagerungsprodukt 1oa.

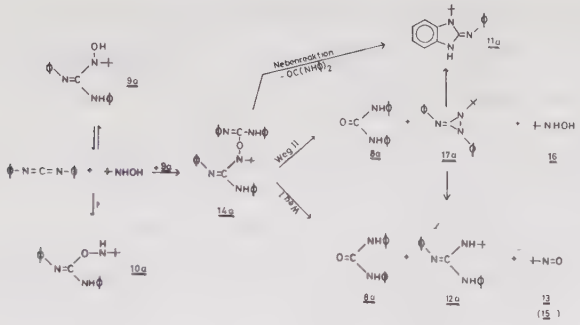
c) Die Geschwindigkeit der Zersetzung wird außerdem durch die Reaktionsfähigkeit (Elektrophilie) des zu

dem Hydroxyguanidin gehörenden Carbodiimids bestimmt. Enthalten die Hydroxyguanidine das reaktive Diphenylcarbodiimid, so wandeln sie sich vergleichbar schneller um, als wenn sie das weniger reaktive Dicyclohexylcarbodiimid enthalten.

3.3. Der Reaktionsmechanismus der Umwandlung von 9a

3.3.1. Vorschlag für den Reaktionsmechanismus

Aufgrund der später angeführten Ergebnisse wird der folgende Mechanismus für die Zersetzung von 9a vorgeschlagen:



(18)

9a dissoziiert also zunächst in Umkehrung seiner Bildungsgleichung in Diphenylcarbodiimid und tert.Butylhydroxylamin 16. Diese beiden Komponenten reagieren als Nebenreaktion zu dem C-Aminooxyformamidin 10a. In der Hauptreaktion lagert sich das Carbodiimid an noch nicht dissoziiertes 9a an. Nun gibt es für die weitere Reaktion zwei Möglichkeiten:

Weg I: Das Anlagerungsprodukt 14a oxidiert das tert.Butylhydroxylamin. Dabei entsteht der Diphenylharnstoff 8a, das Guanidin 12a und das Nitroso-tert.butan 13, welches mit seinem Dimeren 15 im Gleichgewicht steht.

In einer Nebenreaktion würde 14a Diphenylharnstoff abspalten und, entsprechend den Ergebnissen von H. Quast und Mitarbeitern [18 - 21]), zu dem Benzimidazol 11a reagieren (Kapitel 3.3.5.1. S.42)

Weg II: Hier wirkt nicht das Anlagerungsprodukt 14a oxidierend, sondern das nach der Abspaltung von Diphenylharnstoff 8a entstandene Diaziridinimin 17a.

Dieses kann durch tert.Butylhydroxylamin zum Guanidin reduziert werden. In einer Nebenreaktion würde das Benzimidazol 11a entstehen.

3.3.2. Die Dissoziation als erster Reaktionsschritt

Die Reaktivitätssteigerung mit steigender Raumbeanspruchung von R^1 legt, wie bei den Hydroxyharnstoffen, eine Dissoziation in die Ausgangskomponenten als ersten Reaktionsschritt nahe. Tatsächlich läßt sich diese Dissoziation NMR- und IR-spektroskopisch nachweisen.

3.3.2.1. NMR-spektroskopische Hinweise

Löst man 9a in Deuterochloroform, so zersetzt es sich wie beschrieben nach Gleichung (18). Bei der zeitlichen Verfolgung der Reaktion (Abb. 11) ist zu erkennen, daß als erster Peak der von tert.Butylhydroxylamin (δ = 1.11 ppm) neben dem Peak von 9a (δ = 1.37 ppm) auftritt. Im Tieftemperaturspektrum (Abbildung 10) ist dieser Peak bei δ = 1.11 ppm nicht zu sehen.

3.3.2.2. IR-Lösungsmittelspektren

Im IR-Spektrum einer Lösung von 9a in Tetrachlorkohlenstoff ist bei $\bar{\nu}$ = 2180 cm^{-1} eine sehr starke Carbodiimidbande zu finden, die in dem Spektrum des entsprechenden KBr-Preßlings fehlt (Abbildung 16 und 14).

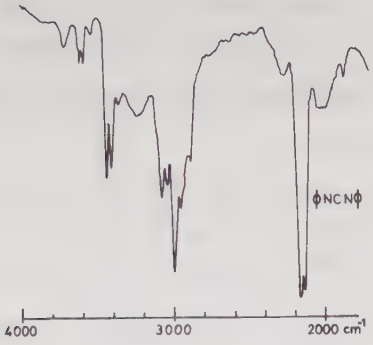


Abbildung 16: IR-Spektrum von 9a in CCl_4 (5 . 10^{-4} molare Lösung, 1 cm Küvette)

Dagegen ist bei den Lösungsmittelspektren von 9b nur eine sehr schwache Carbodiimidbande sichtbar, die bei einer Temperaturerhöhung allerdings stärker wird. Dieses deutet auf eine stärkere Dissoziation bei hohen Temperaturen hin.

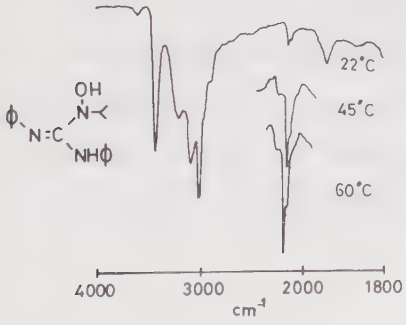
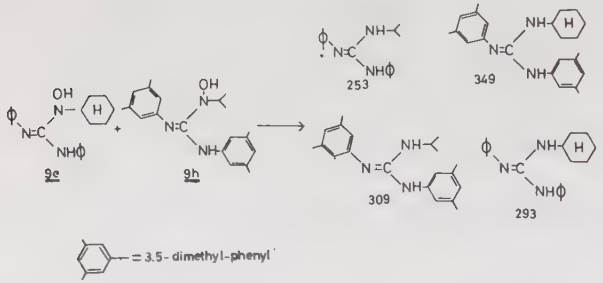


Abbildung 17: IR-Spektrum von 9b in CCl_4 (5 . 10^{-4} molare Lösung, 1cm Küvette) bei verschiedenen Temperaturen

3.3.2.3. Kreuzungsversuche

Auch durch Kreuzungsversuche läßt sich der Mechanismus (18) stützen.

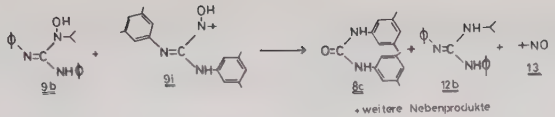
So wurde eine Lösung von 9e und 9h in Chloroform refluxiert.Der Rückstand wurde massenspektroskopisch untersucht.Wie erwartet fanden sich Molekularpeaks aller vier möglichen Guanidine 12.Eine dünnschichtchromatographische Untersuchung hatte wegen der vielen weiteren Produkte keinen Zweck.



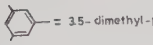
(19)

Dieses Experiment sagt natürlich lediglich aus,daß es sich bei der Zersetzung der N-Hydroxyguanidine nicht um eine intramolekulare Reaktion handelt.Dagegen gibt ein weiterer Kreuzungsversuch über den eigentlichen Reaktionsablauf etwas mehr Aufschluß.

Diesmal wurden 9b und 9i bei Zimmertemperatur in Chloroform miteinander umgesetzt.Da unter diesen Bedingungen praktisch nur 9i dissoziiert,ist zu erwarten,daß nur der am Phenylkern substituierte Harnstoff 8c gebildet wird, nicht aber der unsubstituierte Diphenylharnstoff 8a.Dies ist auch der Fall.



(2o)



Außerdem wird erwartungsgemäß das Guanidin 12b gefunden, während das entsprechende, am Phenylkern substituierte, Guanidin 12i nicht nachgewiesen werden kann. Da 9i zur Dissoziation zur Verfügung steht, ist es vor allem 9b, welches nach der Addition von Carbodiimid reduziert wird.

3.3.3. Das Umlagerungsprodukt 1oa

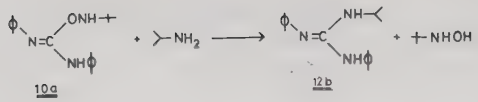
3.3.3.1. Dissoziation von 1oa

Auch das Umlagerungsprodukt 1oa zerfällt, wenn auch unter erheblich schärferen Bedingungen als 9a, zu Diphenylharnstoff 8a, dem Guanidin 12a und dem Nitroso-tert.butan 13. Diese Verbindungen wurden in dem Reaktionsgemisch NMR-spektroskopisch nachgewiesen, nachdem eine Lösung von 1oa in $CDCl_3$ einen Tag lang bei 6o°C gehalten worden war.

Dies zeigt also, daß 1oa, wenn auch erheblich schwächer als 9a, in seine Ausgangskomponenten tert.Butylhydroxylamin und Diphenylcarbodiimid dissoziiert.

3.3.3.2. Reaktion von 1oa mit Aminen

Auf die Dissoziation deutet auch die Reaktion von 1oa mit Aminen hin. So läßt sich in 1oa die Hydroxylamingruppierung gegen eine Aminogruppierung austauschen.



10a 12b (21)

Dieser Versuch gelang allerdings nur bedingt, da die Reaktion sehr langsam abläuft und das Guanidin 12b (Molekulargewicht 253) nicht isoliert werden konnte. Im Massenspektrum des Reaktionsgemisches tritt aber ein Peak bei m/e= 253 auf, der in dem Massenspektrum von 10a nicht zu finden ist.

Natürlich könnte der Austausch außer über die Dissoziation auch durch einen direkten nukleophilen Angriff des Amins an dem zentralen Kohlenstoff von 10a erfolgen.

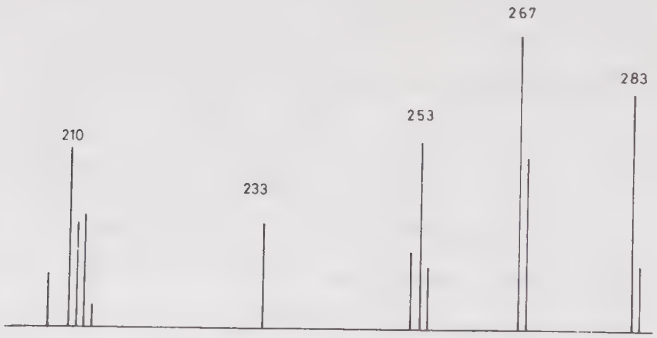


Abbildung 18: Massenspektrum des Reaktionsgemisches aus der Reaktion von 10a mit Isopropylamin (vgl. Gl. (21))

3.3.4. Bildung des Anlagerungsproduktes 14a

3.3.4.1. Auftreten von 14a in NMR

In Abbildung 11 wird der Peak bei δ = 1.2o ppm dem Anlagerungsprodukt 14a zugeschrieben. Die Substanz konnte leider nicht isoliert werden, doch gibt es einige Anhaltspunkte dafür, daß diese Zuordnung zu Recht geschehen ist. So läßt sich aus Abbildung 13 entnehmen, daß die Verbindung 14a zunächst entsteht, um dann offenbar weiterzureagieren. Das steht in Uebereinstimmung mit der Gleichung (18).

Die Verschiebung im NMR von δ = 1.37 ppm für 9a nach δ = 1.2o ppm für 14a erscheint vernünftig, wenn man bedenkt, daß 14a dem Umlagerungsprodukt 1oa (δ = 1.16 ppm) strukturell sehr ähnelt.

Als weitere Stütze für diese Anschauung sei das folgende Experiment angeführt:
Gibt man zu einer Lösung von 9a in $CDCl_3$ bei -3o°C Diphenylcarbodiimid, so erscheint sofort neben dem Signal bei δ = 1.37 ppm von 9a das Signal von 14a bei δ = 1.2o ppm. Bei einem Ueberschuß von Carbodiimid verschwindet 9a ganz. Es bleibt das Signal von 14a. Eine weitere Reaktion findet unter diesen Bedingungen offenbar nicht statt.

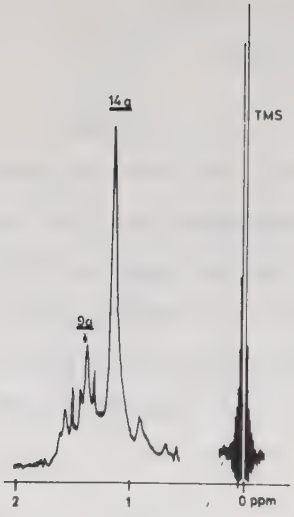
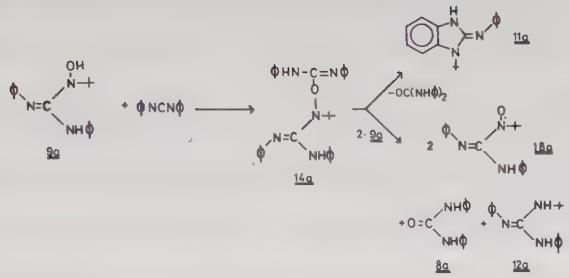


Abbildung 19: NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches aus 9a und Diphenylcarbodiimid bei -30°C in $CDCl_3$

3.3.4.2. Addition von Diphenylcarbodiimid an 9a bei Zimmertemperatur

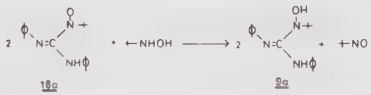
Bei der Reaktion von 9a mit überschüssigem Diphenylcarbodiimid bildet sich das Anlagerungsprodukt 14a natürlich erheblich schneller als bei der Reaktion (18). Anschließend aber sollte es auch hier zerfallen und ähnliche Folgeprodukte ergeben. Dies ist auch der Fall. Es konnten der Diphenylharnstoff 8a, das Guanidin 12a sowie das Benzimidazol 11a nachgewiesen werden. Zusätzlich aber entstand, wie ESR-spektroskopisch verfolgt werden konnte, das Nitroxid 18a, welches aber nach einiger Zeit mit dem überschüssigen Carbodiimid weiterreagiert (vgl. aber auch Kap. 4.2.4., S. 65).

Daraus ergibt sich folgendes Bild für den Reaktionsablauf:



(22)

In Ermangelung von Hydroxylamin wird nun also noch nicht umgesetztes Hydroxyguanidin 9a durch 14a oder durch das durch Zerfall von 14a entstandene Diaziridinimin 17a zum Radikal 18a oxidiert. Gibt man anschließend zu dem Reaktionsgemisch wieder tert.Butylhydroxylamin, so verschwindet die violette Farbe des Radikals schlagartig, während die hellblaue Farbe der Nitrosoverbindung auftritt. Auch ESR-spektroskopisch ließ sich das Radikal 18a nicht mehr nachweisen, was auf die folgende Reaktion hindeutet.



(23)

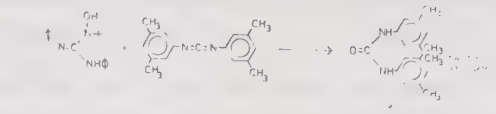
Es sei noch erwähnt, daß außer den bereits genannten noch weitere Reaktionsprodukte entstehen. Diese dürften sich aus dem Guanidin 12a und dem überschüssigen

Diphenylcarbodiimid gebildet haben. Auf eine Identifizierung wurde verzichtet und lediglich festgestellt, daß die gleichen Produkte bei der direkten Umsetzung von 12a mit Diphenylcarbodiimid ebenfalls auftreten.

3.3.4.3. Bildung eines gemischten Anlagerungsproduktes

Die Richtigkeit der Vorstellungen über den Reaktionsablauf wird durch folgenden Versuch bestätigt:

Benutzt man in der Reaktion (22) statt des Diphenylcarbodiimids ein im Phenylkern substituiertes Carbodiimid, so bildet sich nur der Harnstoff, der formal aus dem substituierten Carbodiimid und Wasser entstanden ist. Die beiden folgenden Beispiele sollen das verdeutlichen:



(24)

Die ausgefallenen Harnstoffe wurden IR-spektroskopisch mit Hilfe von Vergleichsspektren authentischer Proben identifiziert.

3.3.4.4. Die Addition verschieden reaktiver Carbodiimide

Die Bildung des Radikals 18a sollte auch von der Reaktivität des eingesetzten Carbodiimids abhängig sein. So

müßte 9a mit dem verhältnismäßig reaktiven Diphenylcarbodiimid erheblich schneller zu 18a reagieren als mit dem verhältnismäßig reaktionsträgen Di-tert.butylcarbodiimid. Das trifft auch zu. Während 9a bei Zimmertemperatur mit Diphenylcarbodiimid sofort zu 18a reagiert, dauert es mit Di-tert.butylcarbodiimid etwa 15 min, bis eine nennenswerte Menge an Radikal entstanden ist (in beiden Fällen wurden äquimolare Mengen Carbodiimid und 9a umgesetzt). (Vgl. aber Kapitel 4.2.4., S.65)

3.3.5. Der Oxidationsschritt

Bei den Reaktionen (18) und (22) treten Oxidationsprodukte wie Nitrosoverbindungen, Oxime oder Nitroxide auf. Hieraus ergibt sich natürlich die Frage nach dem Oxidationsmittel. Dafür kommen entweder das Additionsprodukt 14 oder das Diaziridinimin 17 in Betracht.

In dem einen Fall wird das Additionsprodukt 14 direkt zu den Endprodukten reduziert. Als Nebenreaktion spaltet sich Diphenylharnstoff ab und es bildet sich direkt das Benzimidazol 11. (Mechanismus I)

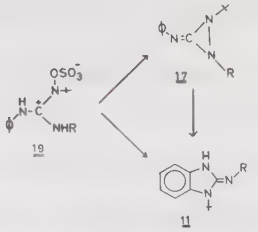
Bei der zweiten Möglichkeit wird die Reaktion durch die Abspaltung von Diphenylharnstoff aus 14 eingeleitet. Das entstandene Diaziridinimin 17 wird zu dem Guanidin 12 reduziert. In einer Nebenreaktion entsteht das Benzimidazol 11. (Mechanismus II)

Es soll im Folgenden versucht werden zu klären, welche von beiden Verbindungen als Oxidationsmittel bei den vorliegenden Reaktionen dient.

3.3.5.1. Diaziridinimine 17

Diaziridinimine vom Typ 17 wurden kürzlich von H. Quast und Mitarbeitern dargestellt [18 - 21]. Sie gingen dabei von N-Hydroxyguanidin-O-sulfonsäuren 19 aus, die mit 40%iger KOH-Lösung in Methanol/n-Pentan die Diaziridinimine 17 ergeben. Außerdem treten bei dieser Reaktion die Benzimidazole 11 auf.

Das System 19 entspricht dem Anlagerungsprodukt 14. Beide enthalten eine gute "leaving group", durch deren Abspaltung entweder das Diaziridinimin 17 oder das Benzimidazol 11 entstehen kann.



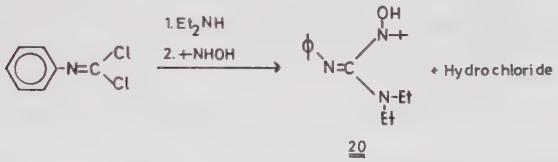
(25)

In den Fällen, in denen R = tert.butyl ist, ist die Zwischenstufe 17 isolierbar. Diese Verbindung wirkt tatsächlich stark oxidierend. Außerdem läßt sie sich thermisch in das Benzimidazol 11 umlagern. Wenn dagegen R = phenyl ist, so entsteht das Benzimidazol sofort,

ohne daß eine Zwischenstufe 17 nachgewiesen werden konnte. Der Mechanismus wird zur Zeit im Einzelnen noch geklärt. So ist es noch unklar, ob sich 11 direkt aus 19 bilden kann oder den Umweg über 17 wählt [20, 21]. +)

3.3.5.2. Reaktion von N-Hydroxy-N-tert.butyl-N'-phenyl-N'',N''-diäthylguanidin (20) mit Carbodiimid

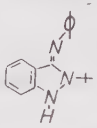
Um eine Entscheidung zwischen den beiden Mechanismen zu fällen, wurde das N-Hydroxyguanidin 20 nach der Gleichung (26) dargestellt [22].



(26)

20

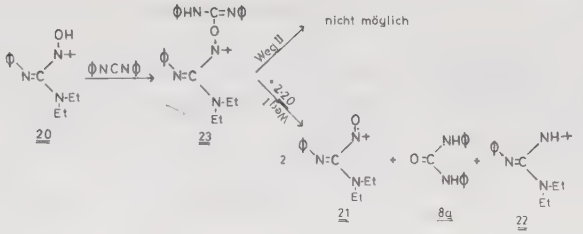
+) Kurz vor der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit wurde uns bekannt, daß die Struktur der Verbindung 11 in Zweifel gezogen wird [21]. Möglicherweise handelt es sich nicht um das Benzimidazolderivat sondern um ein Indazolderivat.



Falls sich diese Vermutung bestätigen würde, wäre das ein weiterer Hinweis auf den Mechanismus II (Gl.(18), S. 31), da sich das Indazolderivat nicht direkt aus dem Additionsprodukt 14 bilden kann, wohl aber aus dem Diaziridinimin 17.

Falls der Mechanismus I zutrifft, müßte sich bei der Umsetzung von 20 mit Diphenylcarbodiimid außer dem entsprechenden Nitroxidradikal 21 Diphenylharnstoff 8a und das Guanidin 22 bilden.

Nach dem Mechanismus II dagegen dürfte höchstens das Additionsprodukt 23 isolierbar sein, welches aber nicht mehr, wie z. B. 14a, weiterreagieren kann, da in diesem Falle ein Zerfall in ein Diaziridinimin nicht möglich ist.



(27)

Leider brachte das Ergebnis dieses Experimentes nicht den gewünschten Aufschluß. Es bildete sich unter dem Einfluß von Carbodiimid zwar das Radikal 21. Dies wäre ein Hinweis für den Mechanismus I. Dagegen konnte weder der Diphenylharnstoff 8a noch das Guanidin 22 nachgewiesen werden. Diese letzten Ergebnisse sprechen gegen den Mechanismus I, sodaß angenommen werden muß, daß hier die Radikalbildung auf einem ganz anderen Weg erfolgt ist. Eine endgültige Entscheidung zwischen den beiden Mechanismen konnte also auf diesem Wege nicht getroffen werden.

3.3.5.3. Temperaturabhängigkeit der Radikalbildung aus 9a und Diphenylcarbodiimid

Das Additionsprodukt 14a ist in Lösung offenbar unter +1o°C stabil, wie sich aus den NMR-Spektren ergibt (Abb. 19, S.38). Wenn nun 14a wirklich das Oxidationsmittel ist, dann müßte bereits bei tiefen Temperaturen Nitroxid nachweisbar sein. Wenn dagegen nicht 14a, sondern sein Zersetzungsprodukt 17a oxidierend wirkt, dann sollte beim Vermischen von 9a mit Diphenylcarbodiimid bei tiefen Temperaturen kein Radikal auftreten, sondern erst beim Erwärmen der Lösung auf über +1o°C.

Der Abbildung 2o ist deutlich zu entnehmen, daß die Radikalkonzentration bei etwa +5°C stark ansteigt. Aus experimentellen Gründen war es nicht möglich zu verhindern, daß die Probe bereits zu Beginn des Experimentes etwas Radikal enthielt.

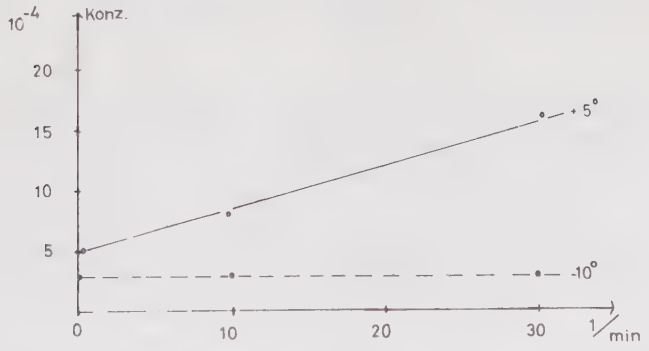
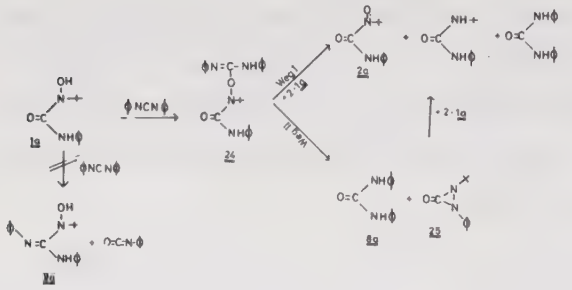


Abbildung 2o: Entstehung von Radikal aus 9a und Diphenylcarbodiimid (Ueberschuß) in Abhängigkeit von der Temperatur. Zur Ausführung dieses Experimentes vgl. Kap. 7.12., S.89)

Dieses Ergebnis spricht also für den Weg II und damit für das Auftreten der Diaziridinimin-Zwischenstufe.

3.4. Anlagerung von Carbodiimiden an N-Hydroxyharnstoffe 1

Carbodiimide müßten sich außer an N-Hydroxyguanidine auch an N-Hydroxyharnstoffe 1 anlagern lassen, wobei möglicherweise ein ähnlicher Zerfall eintritt. Das geschieht auch. Bei der Umsetzung des N-Hydroxyharnstoffs 1 mit Diphenylcarbodiimid tritt das entsprechende Nitroxidradikal 2 auf. Der Reaktionsablauf dürfte der Gleichung (22) analog sein.



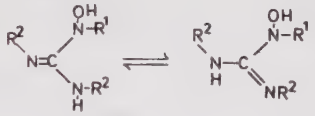
(28)

Für die eigentliche Oxidation können wieder zwei Mechanismen diskutiert werden. (Vergleiche Gleichung (18)) Der eine Weg besteht in der direkten Produktion des Anlagerungsproduktes 24 durch 1a zu den Endprodukten, die zweite Möglichkeit würde über die Zwischenstufe 25 führen, die ihrerseits dann zu dem nachgewiesenen N-tert.Butyl-N'-phenylharnstoff reduziert wird.

Die Reaktion von tert.-Butylhydroxylamin, das durch Dissoziation von 1a entsteht, mit Carbodiimid zu 9a und die Bildung des Oxidationsmittels durch die Reaktion von Carbodiimid und 9a ist grundsätzlich natürlich ebenfalls möglich, aus verschiedenen Gründen aber unwahrscheinlich. So reagiert auch das kaum dissoziierende 1c mit Carbodiimid zum entsprechenden Nitroxidradikal 2c. Außerdem konnte kein Guanidin 12 nachgewiesen werden. Es ist daher anzunehmen, daß die Addition von Diphenylcarbodiimid schneller als die Dissoziation des Hydroxyharnstoffes erfolgt.

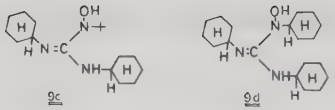
3.5. Tautomerie bei N-Hydroxyguanidinen

Es ist wahrscheinlich, daß bei den N-Hydroxyguanidinen 9 folgendes tautomeres Gleichgewicht vorliegt:



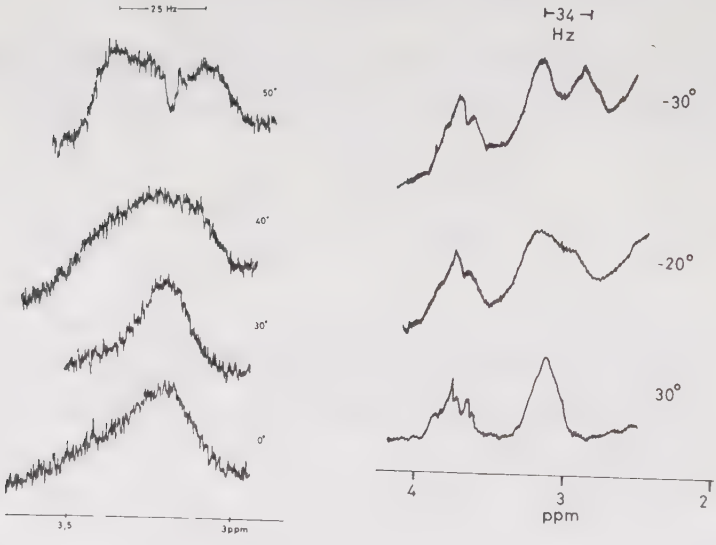
(29)

In den NMR-Spektren der untersuchten Spektren von 9 konnte gewöhnlich ein derartiges Gleichgewicht nicht nachgewiesen werden, weil der Prozeß der Umprotonierung offensichtlich in bezug auf die NMR-Zeitskala relativ schnell ist. Nur in zwei Fällen war es möglich, die beiden tautomeren Strukturen einzufrieren. Es handelt sich hierbei um die N-Hydroxyguanidine 9c und 9d.



9c 9d (29)

In beiden Fällen bekommt man bei Raumtemperatur nur ein Signal für die beiden α-Protonen der Carbodiimid-cyclohexylreste. Bei Temperaturerniedrigung zeigen die beiden Protonen jeweils zwei Signale. Die Koaleszens-temperaturen liegen bei -4o°C für 9c und bei -2o°C für 9d.



9c 9d

Abbildung 21: NMR-Spektren von 9c und 9d im Bereich von δ = 3 ppm bei verschiedenen Temperaturen

Aus den Koaleszenstemperaturen und dem Abstand der beiden getrennten Signale $\Delta\nu$ läßt sich die Freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^{\neq}$ für den Protonenaustausch berechnen [23].

Die Größe dieser Freien Aktivierungsenthalpie bestimmt die Geschwindigkeit des Austauschs. Ist $\Delta G^{\neq} \geq$ 23 kcal/mol, so geht bei Zimmertemperatur der Austausch sehr langsam vonstatten und man müßte im NMR-Spektrum für die beiden α-Protonen der Cyclohexylreste zwei getrennte Signale bekommen. Bei kleinerem $\Delta G^{\neq}$ erfolgt ein mehr oder weniger rascher Austausch der Protonen, wobei die Geschwindigkeitskonstante k dieser Reaktion nach der Eyring-Gleichung von $\Delta G^{\neq}$ und der Temperatur T abhängt.

$$k = \frac{k_B\, T}{h} \cdot e^{-\Delta G^{\neq}/RT} \qquad \Delta G^{\neq} = 2.3 \cdot R \cdot T \cdot \lg \frac{k_B \cdot T}{h \cdot k}$$

Das bedeutet also auch, daß die Geschwindigkeitskonstante umgekehrt proportional zur mittleren Lebensdauer eines der beiden tautomeren Zustände ist.

$$k \sim \frac{1}{\tau}$$

Weiterhin gibt es eine Beziehung zwischen dem Unterschied $\Delta\nu$ in der chemischen Verschiebung der beiden getrennten Signale [24].

$\tau \gg \frac{1}{\Delta\nu}$	Ueberlagerung der Spektren der einzelnen Komponenten
$\tau \sim \frac{1}{\Delta\nu}$	Linienverbreiterung (Koaleszenzfall)
$\tau \ll \frac{1}{\Delta\nu}$	Nur ein Spektrum. Die Signallagen der entsprechenden Protonen der einzelnen Komponenten werden gemittelt.

Im Koaleszenzfall gilt also

$$k_c = \text{const} \cdot \Delta\nu$$

Setzt man $\text{const} = \frac{\pi}{\sqrt{2}}$ [25]), so ergibt sich daraus

$$k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \cdot \Delta\nu$$

Bei der Koaleszenztemperatur T_c läßt sich dann die Freie Aktivierungsenthalpie wie folgt berechnen

$$\Delta G^{\neq} = 2.3 \cdot R \cdot T_c \cdot \lg \frac{k_B \cdot T_c \cdot \sqrt{2}}{h \cdot \pi \cdot \Delta\nu}$$

Hierbei gilt:

R = Allgemeine Gaskonstante = 2 $cal\,°K^{-1}\,mol^{-1}$
k_B = Boltzmannkonstante = $1.4.1o^{-16}$ $erg\ °K^{-1}$
h = Plancksches Wirkungsquantum = $6.6.1o^{-27}$ erg sec

a) Für 9c gilt dann:

$T_c = -40\,°C = 233\,°K$
$\Delta\nu = 25\,Hz = 25\ 1/sec$
$\Delta G^{\neq} = 12.7\ Kcal/Mol$

b) und für 9d gilt:

$T = -20°C = 253°K$

$\Delta\nu = 34\ Hz = 34\ ^1/_{sec}$

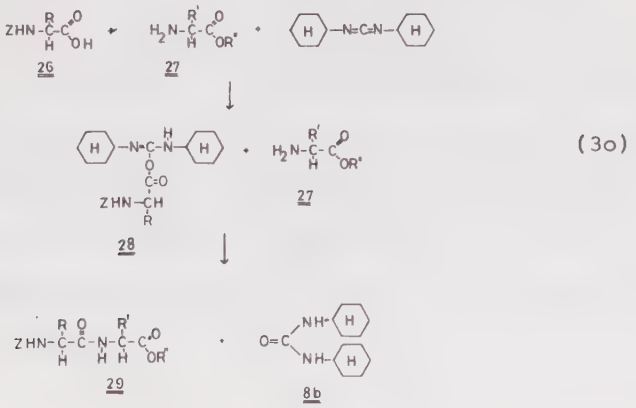
$\Delta G^{\neq} = 11.7\ ^{kcal}/_{Mol}$

3.6. Vergleichbare Reaktionen in der Literatur

3.6.1. Carbodiimide [26])

Bei den Reaktionen der vorliegenden Arbeit wird formal durch Carbodiimide unter Bildung der entsprechenden Harnstoffe Wasser abgespalten. In der Literatur sind sehr viele Beispiele bekannt, in denen Carbodiimide als wasserabspaltendes Agens dienen. So sei nur an die Bildung von Säureanhydriden aus Carbonsäuren erinnert [27]).

In allen Beispielen lagert sich das Carbodiimid zunächst elektrophil an ein Sauerstoffatom an. Nach einer Protonenübertragung wird der stabilere Harnstoff aus dem Additionsprodukt abgespalten. Als bekanntestes Beispiel sei die Peptidsynthese mit Cyclohexylcarbodiimid genannt [28]).

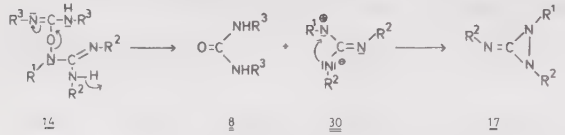


(30)

Hier entspricht das Zwischenprodukt 28 dem Anlagerungsprodukt 14. Um Harnstoff 8b abspalten zu können, ist in beiden Fällen noch eine Protonenübertragung zum doppeltgebundenen Stickstoff nötig. Bei der Peptidsynthese stammt dieses Proton aus dem Aminosäureester 27. Es kommt so also zu einer Peptidbindung zwischen den beiden Aminosäuren.

Formal ist bei dieser Reaktion ein Proton aus der Aminogruppe des Aminosäureesters 27 durch das Acylkation der Aminosäure 26 ersetzt worden.

Bei der Reaktion (18) findet dagegen eine innermolekulare Protonenübertragung in der Verbindung 14 statt. Das dadurch formal entstehende Zwitterion 30 stabilisiert sich selbst zum entsprechenden Dreiring. Auch hier wird also formal ein Proton einer Amino-Gruppierung durch ein anderes Kation ersetzt.

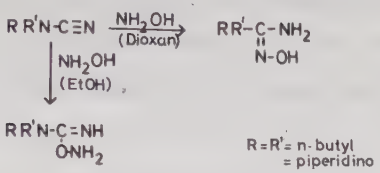


14 8 30 17 (31)

3.6.2. Aminooxyformamidine

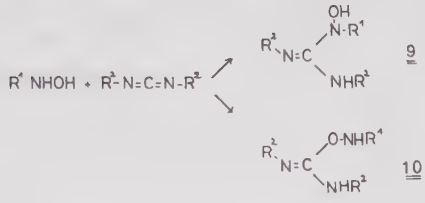
Ueber Aminooxyformamidine, welche durch Anlagerung von unsubstituierten Hydroxylamin an Carbodiimide und Cyanamide entstehen, berichteten in jüngster Zeit mehrfach C. Belzecki und Mitarbeiter [29 - 31]). Bei der Anlagerung

von Hydroxylaminen an Cyanamide ist es vom Lösungsmittel abhängig, ob das Hydroxylamin mit dem Sauerstoff oder mit dem Stickstoff angreift [29, 30].



(32)

In der schon erwähnten Arbeit von G. Zinner und H. Gross wurden ebenfalls Hydroxylamine an Carbodiimide in Dioxan addiert [17]:



(33)

I. R^1 = CH_3, R^2 = 2-CH_3-C_6H_4
II. R^1 = CH_3, R^2 = cyclo-C_6H_{11}
III. R^1 = tert.butyl, R^2 = phenyl
IV. R^1 = tert.butyl, R^2 = 2-CH_3-C_6H_4
V. R^1 = tert.butyl, R^2 = cyclo-C_6H_{11}

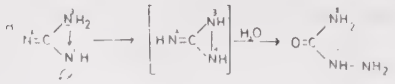
In den Fällen I und II wurden die Hydroxyguanidine 9 erhalten, welche allerdings als Hydrochloride identifiziert wurden, in den Fällen III bis V fielen die Aminooxyformamidine 10 an.

Die angegebenen Vorschriften erscheinen allerdings nicht alle ausführbar. Die Vorschrift zu III, von uns mehrfach nachgearbeitet und variiert, führte aber nie auch nur annähernd zu den angegebenen Ausbeuten an lo von etwa 5o%. Da Zinner und Gross außerdem während der Darstellung das Carbodiimid im Ueberschuß halten, müssen große Konzentrationen von Nitroxidradikal sowie andere Nebenprodukte aufgetreten sein, die allerdings in der angegebenen Arbeit keine Erwähnung finden.

3.6.3. Diaziridinimin-Zwischenstufen

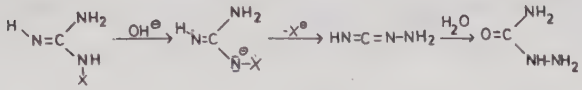
Die Arbeiten über die Darstellung von Diaziridiniminen von H. Quast und seinen Mitarbeitern wurden bereits im Kapitel 3.3.5.1. (S. 42) erwähnt. In dem vorliegenden Kapitel nun soll noch kurz auf die Arbeiten von R. Ohme und H. Preuschdorf sowie von A. Hoesing und Mitarbeitern eingegangen werden. In beiden Arbeiten wurden Diaziridinimine als Zwischenstufen bei Reaktionen verschiedener Guanidine formuliert.

So konnten R. Ohme und H. Preuschdorf über ^{15}N-Markierung nachweisen, daß die Reaktion von N-Chlorguanidin als auch von N-Hydroxyguanidin-O-sulfonsäure zum entsprechenden Semicarbazid über eine Diaziridinimin-Zwischenstufe verlaufen muß [32]:



(34)

A. Heesing und Mitarbeiter zeigten in einer etwa gleichzeitig erschienenen Arbeit, daß das Semicabazid außer über die Diaziridinimin-Zwischenstufe auch über eine Aminoguanidin-Zwischenstufe entstehen kann [33]:



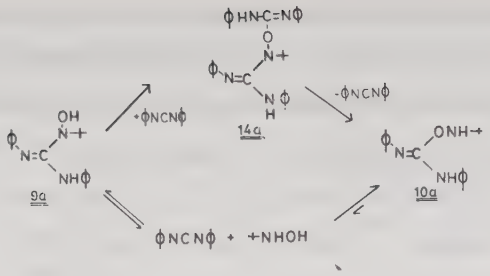
(35)

Es konnte von diesen Autoren nachgewiesen werden, daß eine Temperaturerhöhung den Weg nach Gleichung (34) begünstigt.

3.7. Zusammenfassung von Kapitel 3

Wenigstens in einem Beispiel, nämlich bei 9a, lagern N-Hydroxyguanidine 9 ebenso wie die N-Hydroxyharnstoffe 1 in die entsprechende O-Verbindung 10 bzw. 3 um. Die Substituenteneffekte können auf die gleiche Weise wie in Kapitel 2.4. (S. 18) erklärt werden.

Es sei hier aber noch erwähnt, daß für die Umlagerung von N-Hydroxyguanidinen noch ein Mechanismus infrage kommt, der bei den N-Hydroxyharnstoffen ausgeschlossen werden konnte (Kap. 2.1.3., S. 6). Es besteht nämlich die Möglichkeit, daß 10a durch Anlagerung von Carbodiimid und anschließender Spaltung des Additionsproduktes entsteht:



(36)

Eindeutig konnte zwischen diesen Mechanismen bisher nicht unterschieden werden.

Wenn überhaupt, so entsteht 10 bei der Umwandlung von 9 nur als Nebenprodukt. Als Hauptprodukte entstehen Guanidine und Harnstoffe sowie das Oxidationsprodukt des entsprechenden Hydroxylamins. Da in dieser Reaktion ein Redoxschritt enthalten ist, muß sich bei der Anlagerung von Carbodiimiden an N-Hydroxyguanidine ein verhältnismäßig starkes Oxidationsmittel bilden. Hier wurden zwei Mechanismen diskutiert. In dem einen Fall dient das Additionsprodukt 14 selbst als Oxidationsmittel, in dem anderen Fall das aus 14 durch Abspaltung des Harnstoffs entstehende Diaziridinimin 17. Der zweite Weg wird für wahrscheinlicher gehalten.

4. Nitroxidradikale

4.1. Carbamoylnitroxidradikale

Die Hydroxyharnstoffe 1 lassen sich in Benzol oder in anderen Lösungsmitteln - wie in der Gleichung (1) angedeutet ist - mit PbO_2 oder K_3 $(Fe(CN)_6)$ /NaOH leicht zu Nitroxidradikalen oxidieren. Bei dem Umlagerungsprodukt 3 ist eine solche Oxidation nicht möglich.

Alle in Kapitel 2 beschriebenen Hydroxyharnstoffe 1 wurden zu Nitroxidradikalen oxidiert und ESR-spektroskopisch vermessen.

Auf die Theorie der ESR-Spektroskopie sowie auf die Methode zur Auswertung von Spektren soll hier nicht eingegangen sondern auf die Literatur verwiesen werden [34].

Die Kopplungskonstanten der vermessenen Nitroxidradikale sind in der Tabelle VII zusammengefaßt.

Tabelle VII

Kopplungskonstanten
der Carbamoylnitroxidradikale 2

(Substituentenschlüssel Tabelle II, S. 9)

	a_N/Gauss	a_H/Gauss	
2a [3]	10.25		
2b	10.6		
2c [3]	9.7	3.4	1 isopropyl
2d	10.0	3.1	1 isopropyl
2e	9.8	3.1	1 cyclohexyl
2f	10.0	10.0	3 H-methyl
2g [35]	9.14	1.79 0.80	3 o,p H-phenyl 2 m H-phenyl
2h	9.8		
2i [10]	7.8		
2j	9.4	3.36	1 H-isopropyl

Diese Ergebnisse lassen folgende Aussagen zu:

a) Sämtliche vorliegenden Nitroxidradikale zeigen als Grundstruktur eine Triplettaufspaltung, die von dem Nitroxidstickstoff herrührt. Der andere Stickstoff koppelt interessanterweise nicht mit. Offenbar wirkt hier nach Griffith und Parlett [35]) die Carbonylgruppe als Delokalisierungsbarriere.

b) Trotzdem hat R^2 einen Einfluß auf die Elektronendichte am Nitroxidstickstoff. So führt die Nitrogruppe in 2h zu einer Erniedrigung der Stickstoffkopplung gegenüber 2a um etwa o.5 G. Eine ähnliche Beobachtung macht man bei dem Vergleich zwischen 2c und 2j.

c) In 2i ist die Kopplungskonstante am Nitroxidstickstoff im Vergleich zu 2a um 2.5 G niedriger. Dieser Effekt wird durch die Cyanogruppe als Elektronenacceptor in R^1 hervorgerufen.

d) Der große Unterschied in den Kopplungskonstanten der α-Protonen in 2c und 2f hat sterische Ursachen. Das Proton der Isopropylgruppe von 2c steht etwa senkrecht zum π-Orbital der Nitroxidgruppe und kann daher weniger mit ihm in Wechselwirkung treten als die Protonen der Methylgruppe. Da die Methylgruppe um die C-N-Bindung rotiert, mitteln sich die Werte der Kopplungskonstanten für die drei Protonen [36]).

4.2 C-Aminoazomethinnitroxidradikale

4.2.1. Kopplungskonstanten

Auch die N-Hydroxyguanidine lassen sich zu Nitroxidradikalen oxidieren.Die Radikale 18 können als Azomethinnitroxidradikale betrachtet werden,welche am zentralen Kohlenstoff eine Aminogruppe tragen.Sie sind,wie viele Azomethinnitroxide,violett gefärbt.

Alle im Verlauf der vorliegenden Arbeit synthetisierten N-Hydroxyguanidine wurden zu den entsprechenden Nitroxidradikalen oxidiert und ESR-spektroskopisch untersucht.Die Kopplungskonstanten sind in der Tabelle VIII (S.61) zusammengefaßt.

Die Grundstruktur aller Spektren besteht aus einem Triplett,welches durch den Nitroxidstickstoff hervorgerufen wird und durch den Iminostickstoff nocheinmal zu einem Triplett aufgespalten ist.Es sei hier darauf hingewiesen,daß die tautomeren Strukturen,die die Hydroxyguanidine ebenso wie die entsprechenden Nitroxidradikale aufweisen,im Gegensatz zur NMR-Spektroskopie in der ESR-Spektroskopie getrennt gesehen werden.Es treten also im ESR-Spektrum drei verschiedene Stickstoffe auf, während im NMR-Spektrum der entsprechend reduzierten Verbindung N^2 und N^3 nicht zu unterscheiden sind.(Kapitel 3.4.).Dieser Befund ist auch zu erwarten,da wegen der unterschiedlichen Zeitskalen in der ESR-Spektroskopie kurzlebigere Spezies erfaßt werden können als in der NMR-Spektroskopie.

(Vergleichbare Austauschgeschwindigkeiten in den Systemen 9 und 18 seien hier vorausgesetzt.)Auf die Interpretation der ESR-Spektren von 18 sei hier nicht weiter eingegangen.Die Substituenteneinflüsse auf die Kopplungskonstanten entsprechen weitgehend denen,die schon in Kapitel 4.1 für die Carbamoylnitroxide aufgezeigt wurden.

T A B E L L E VIII

(Die Spektren sind in Benzol aufgenommen)

Bezeichnung	R^1	R^2	a_{N^1}/G	a_{N^2}/G	Weitere Kopplungskonstanten R^1	$R^2(N^2)$	$R^2(N^3)$
18a +)	tert.butyl	phenyl	10.5	2.6	-	a_H(o,p) = 0.6G (3H) a_H(m) = 0.3G (2H)	a_{N^3} = 0.3G (1N)
18b +)	isopropyl	phenyl	9.7	2.7	a_H= 2.7 G (1 α-H)	-+++)	-
18c +)	tert.butyl	cyclohexyl	11.0	2.4	a_H= 1.4 G (1 α-H)	Lsm.Dimethoxyäthan/THF	
18d	cyclohexyl	cyclohexyl	10.6	3.2	a_H= 2.5 G (1 α-H)		
18e	cyclohexyl	phenyl	9.7	2.8	a_H= 2.8 G (1 α-H)	-+++)	
18f	phenyl	phenyl	Spektrum konnte nicht interpretiert werden				
18g	methyl	phenyl	9.9	2.6	a_H= 9.9 G (3 H-methyl)	a_H= 0.3G (3o,p-H)	a_{N^3}= 0.6 G
18h	isopropyl	3.5-dimethyl-phenyl	10.0	2.7	a_H= 2.7 G (1 α-H)	-+++)	
18i	tert.butyl	3.5-dimethyl-phenyl	10.3	2.5		-+++)	
18k	tert.butyl	p-tert.butyl-phenyl	10.6	2.7		$a_{H(o)}$ = 0.54G (2H) $a_{H(m)}$ = 0.27G (2H)	a_{N^3} = 0.27 G
18l	tert.butyl	m-di-tert. butylphenyl	10.6	2.7		$a_{H(o,p)}$=0.56G(3H)	a_{N^3} = 0.27 G
18m	isopropyl	cyclohexyl	11.0	2.6	a_H= 1.5 G (1 α-H)	++)	

+) Die Spektren wurden mit den angegebenen Kopplungskonstanten rekonstruiert

++) welches α-Proton für diese Kopplung verantwortlich ist, konnte nicht geklärt werden

+++) Die Kopplungen der Phenylprotonen von R^2 wurden nicht aufgelöst

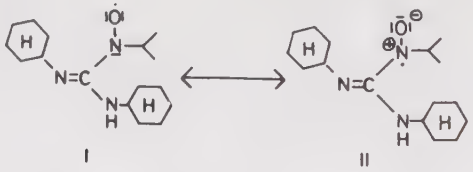
4.2.2. Lösungsmittelabhängigkeiten der Kopplungskonstanten

Das ESR-Spektrum von 18m wurde in verschiedenen Lösungsmitteln aufgenommen. Das Ergebnis ist in der Tabelle IX zusammengefaßt:

Tabelle IX

Lösungsmittelabhängigkeit der Kopplungskonstanten des Radikals 18m

Lösungsmittel	E_T [37]	a_N1	a_N2	a_H
n-Hexan	3o.9	1o.8	2.6	1.6
cyclo-hexan	31.2	1o.8	2.6	1.5
Benzol	34.5	11.o	2.6	1.5
Dioxan	36.o	12.8	3.o	1.2
Chloroform	39.1	12.o	2.8	1.2
Methylenchlorid	41.1	11.7	2.9	1.2
Aethanol	51.9	14.o	1.8	o.8
Methanol	55.5	13.5	1.6	o.6



I II

Das Ansteigen der Kopplungskonstanten a_N1 mit steigenden E_T-Werten ist darauf zurückzuführen, daß mit wachsender Polarität des Lösungsmittels die Spindichteverteilung mehr zur Grenzformel II hin verschoben wird (Erhöhung der Spindichte am Stickstoff, Verringerung der Spindichte am Sauerstoff). Im Gegensatz zu Acyl-nitroxiden [38])

findet man jedoch beim Radikal 18m keine gute lineare Korrelation zwischen den E_T-Werten und der Stickstoffkopplungskonstanten a_N1.

4.2.3. Temperaturabhängigkeit des ESR-Spektrums des Radikals 18c

Einige Besonderheiten wies das Radikal 18c auf. Bei Zimmertemperatur war sein ESR-Spektrum immer von dem des Di-tert.butylnitroxidradikals überlagert. Bei tiefer Temperatur änderte sich das Spektrum völlig. Hier überlagerten sich offenbar zwei Spektren mit ähnlichen Kopplungskonstanten.

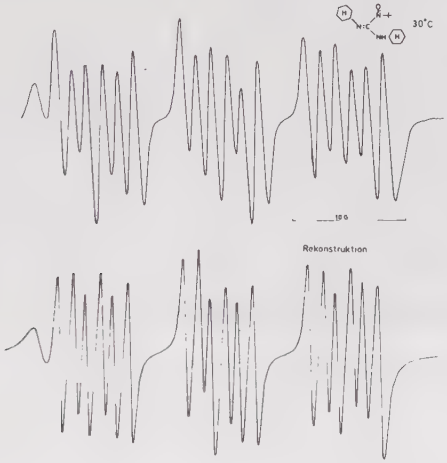


Abbildung 23α: ESR-Spektrum von 18c bei Normaltemperatur in Dimethyloxyäthan/THF = 2:1 und seine Rekonstruktion

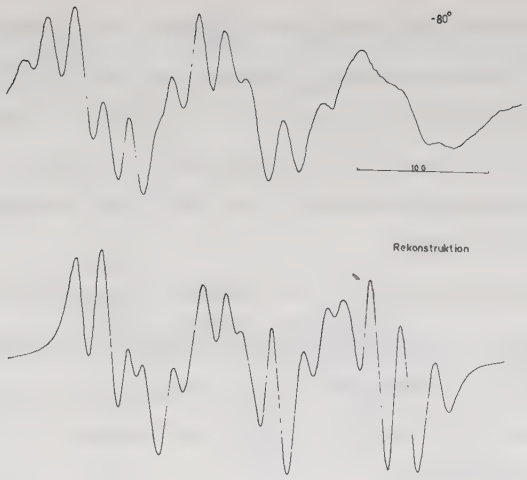


Abbildung 23β: ESR-Spektrum von 18c bei -8o°C in Dimethyloxyäthan/THF = 2:1 und seine Rekonstruktion

Die Spektren - sie wurden wegen der Tieftemperaturmessung nicht in Benzol sondern in einem Gemisch von Dimethoxyaethan : THF = 2:1 aufgenommen - konnten in etwa rekonstruiert werden. Danach zeigt das Radikal bei Zimmertemperatur folgende Kopplungskonstanten:

$a_N 1$ = 11.o Gauss
$a_N 2$ = 2.4 Gauss
a_H = 1.4 Gauss

Dieses Spektrum ist überlagert vom Spektrum des Di-tert-butylnitroxids mit a_N = 14.8 Gauss. Die beiden Zentren der Spektren sind um o.8 Gauss gegeneinander verschoben. Die Radikale liegen im Verhältnis 4 : 1 vor.

Bei -8o°C wurde ein Spektrum aufgenommen, welches offenbar durch Ueberlagerung zweier ähnlicher Spektren entsteht. Die beste, wenn auch nicht völlige Uebereinstimmung des rekonstruierten und des experimentellen Spektrums ergab folgende Werte:

Radikal I:	a_N1 = 9.5 Gauss	Radikal II:	a_N1 = lo.o Gauss
	a_N2 = 2.5 Gauss		a_N2 = 1.9 Gauss
	a_H = 2.o Gauss		a_H = 1.7 Gauss

Die Spektren sind um 1.4 Gauss gegeneinander verschoben. Beide Radikale liegen etwa im Verhältnis 1:1 vor.

Wahrscheinlich sind diese beiden Spektren zwei verschiedenen Isomeren des Radikals 18c zuzuschreiben.

4.2.4. Addition von Carbodiimid und Isocyanat an die Radikale 18a und 18b unter Erhaltung der Radikalfunktion

Das Radikal 18a wandelt sich langsam, unter Zusatz von Diphenylcarbodiimid schnell in ein unbekanntes, rötlich gefärbtes Radikal 31a um. Die Umwandlung findet bei Temperaturen über -3o° statt. Die Spektren gleichen sich sehr, doch weichen die Kopplungskonstanten voneinander ab.

18a	a_N1 = lo.5 Gauss	31a	a_N1 = 9.6 Gauss
	a_N2 = 2.6 Gauss		a_N2 = 3.6 Gauss

(18a zeigt noch eine Feinaufspaltung, vgl. Tabelle VIII)

Aehnliches ist bei 18b zu beobachten:

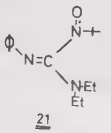
18b	a_N^1 = 9.7 Gauss	31b	a_N^1 = 9.2 Gauss
	a_N^2 = 2.7 Gauss		a_N^2 = 3.2 Gauss
	a_H = 2.7 Gauss		(a_H = 2.9 Gauss)

(Da die Linienbreite in den Spektren sehr groß ist, konnte insbesondere bei 31b die Protonenaufspaltung nur abgeschätzt werden. Sie kann auch etwas kleiner sein als angegeben.)

In der gleichen Weise reagiert 18a mit Phenylisocyanat. Setzt man 18a hiermit um, so entsteht das Radikal 32a:

a_N^1 = 9.o Gauss
a_N^2 = 3.8 Gauss

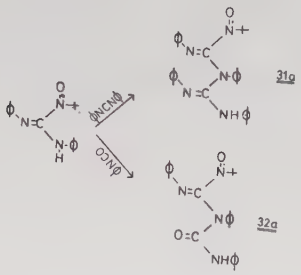
Das Radikal 21, welches durch Oxidation von 2o entsteht, (Kopplungskonstanten a_N^1 = 12,5G a_N^2 = 1.95G) läßt sich dagegen weder mit Carbodiimid noch mit Isocyanat umsetzen.



21

Aus diesen Hinweisen kann man die Vermutung ableiten, daß es sich bei den Radikalen 31 um ein Additionsprodukt von Diphenylcarbodiimid an das Radikal 18 handelt. Die Elektronenacceptorwirkung des Molekülteils PhN=C-NH-Ph erklärt die kleinere Kopplungskonstante an N^1 und die größere Kopplung an N^2. Bei der Anlagerung

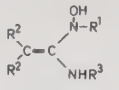
von Phenylisocyanat zu den Radikalen 32 ist dieser Effekt erwartungsgemäß noch ausgeprägter.



(37)

5. Untersuchungen an 1-Hydroxyamino-1-aminoäthylenen und Thiohydroxyharnstoffen

Wie in der Reaktionsgleichung (3) angedeutet, sollten noch Verbindungen untersucht werden, die statt der Carbonylgruppe in 1 eine C=S- oder eine $C=CR_2$-Gruppierung tragen.



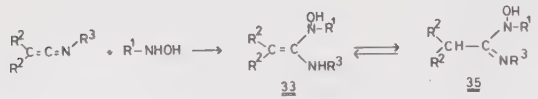
33

34

Die Darstellung dieser Verbindungen wurde auch versucht, allerdings nur mit mäßigem Erfolg.

5.1. Untersuchungen an 1-Hydroxyamino-1-aminoäthylenen 33

Die Verbindung 33 sollte aus Keteniminen und Hydroxylaminen dazustellen sein. Dabei besteht allerdings die Möglichkeit, daß sich das gesuchte Produkt 33 leicht in sein Tautomeres 35 durch Umprotonierung umlagert:



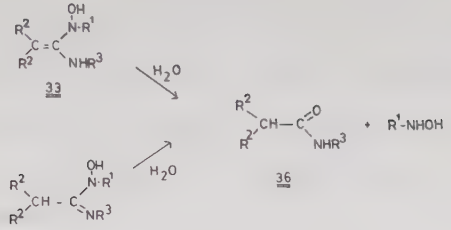
33 35

(38)

	a	b
R^1	tert.butyl	tert.butyl
R^2	phenyl	phenyl
R^3	p-$CH_3C_6H_4$	phenyl

Die Darstellung wurde wieder in n-Pentan durchgeführt. Als Hauptprodukt konnte dabei das entsprechende Acetamid 36

welches durch Hydrolyse von 33 bzw. von 35 entsteht, isoliert werden.



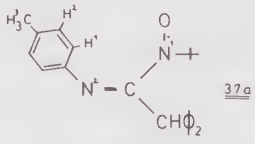
(39)

Als Nebenprodukt wurde im Falle von a) ein klares Oel isoliert, dessen Massenspektrum sowohl mit der Struktur von 33a wie auch mit der von 35a vereinbar ist.

Die Entscheidung über die Struktur sollte ESR-spektroskopisch zu fällen sein. Durch Oxidation des Oels mit PbO_2 entsteht ein violettes Radikal, dessen ESR-Spektrum folgende Kopplungskonstanten aufweist:

a_N1 = 8.4 G (1N)
a_N2 = 3.5 G (1N)
a_H1 = o.7 G (2H)
a_H2 = o.4 G (5H)

Die Kopplungskonstanten deuten auf das Radikal 37a hin:

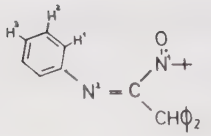


37a

Aus diesem Befund kann bei aller Vorsicht geschlossen werden, daß bei der Reaktion (38) die Verbindung 35a und nicht 33a entsteht.

Zur Absicherung der Struktur von 37a sollte auch das Radikal 37b hergestellt werden. Diesmal wurde die entsprechende Verbindung 35b nicht isoliert. Vielmehr konnte das Radikal, nachdem die Reaktion (38) statt in n-Pentan in Benzol durchgeführt worden war, durch direkte Oxidation der Reaktionslösung mit PbO_2 dargestellt werden. Die Kopplungskonstanten deuten auf das Radikal 37b:

a_N1 = 8.4 G (1N)
a_N2 = 3.5 G (1N)
$a_H1,3$ = o.6 G (3H)
a_H2 = o.4 G (2H)

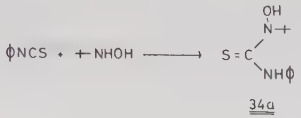


37b

Um festzustellen, ob 35a ein ähnliches Umlagerungsprodukt bildet, wie z. B. der Hydroxyharnstoff 1a, wurde das Oel etwa eine halbe Stunde lang in Benzol refluxiert. Es entstanden wachsartige Produkte, die nicht identifiziert werden konnten. Ein Umlagerungsprodukt konnte jedenfalls nicht nachgewiesen werden.

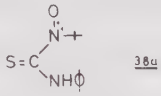
5.2. Untersuchungen von Thiohydroxyharnstoffen 34

Durch Umsetzung von Phenylsenföl und tert.Butylhydroxylamin sollte der Thiohydroxyharnstoff 34a entstehen.



34a (4o)

Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht analysenrein erhalten werden. Seine Oxidation in benzolischer Lösung ergab ein Radikal mit einer Triplettaufspaltung a_N = 9.8 G. Dieser Befund läßt sich mit der folgenden Struktur für das Radikal 38a vereinbaren +):



38a

Durch Refluxieren von 34a in Benzol erhält man nur undefinierte und offenbar polymere Produkte.

+) Zuerst von K. Kabs durchgeführt, unveröffentlicht.

6. Zusammenfassung

a) Es wurde gefunden, daß sich einige N,N'-disubstituierte N-Hydroxyharnstoffe 1 in die entsprechenden N,N'-disubstituierten O-Carbamoylhydroxylamine 3 umlagern. Die Umlagerungstendenz ist abhängig von der Größe und von den elektronischen Einflüssen der Reste R^1 und R^2 sowie vom Lösungsmittel.

b) Es konnte nachgewiesen werden, daß 1 mit seinen Ausgangsprodukten Hydroxylamin und Isocyanat im Gleichgewicht steht. Der Reaktionsmechanismus der Umlagerung (2) wurde über diese Dissoziationsprodukte formuliert.

c) Die sterische Anordnung der verschiedenen Vertreter von 1 wurde diskutiert und experimentell nachgewiesen.

d) Es wurde gezeigt, daß das N-Hydroxyguanidin 9a eine ähnliche Umlagerung (17) eingeht, welche auch von ähnlichen Faktoren wie die Umlagerung (2) abhängt. Die Umlagerung (17) ist allerdings nur eine Nebenreaktion.

e) In der Hauptreaktion zerfallen diese Vertreter von 9 in die Harnstoffe 8, in die einfachen Guanidine 12 sowie in die Oxidationsprodukte der Hydroxylamine (Gleichung (18) S. 31). Auch dieser Zerfall ist von den sterischen Verhältnissen in dem Molekül abhängig.

f) Auch Hydroxyguanidine stehen in Lösung mit ihren Ausgangsverbindungen, Carbodiimid und Hydroxylamin,

im Gleichgewicht. Diese Dissoziation ist der erste Schritt sowohl für die Umlagerung als auch für den Zerfall.

g) Die Umwandlung der Hydroxyguanidine 9 wurde über eine Anlagerung von Carbodiimid an das Hydroxyguanidin und dem anschließenden Zerfall dieses Anlagerungsproduktes in den entsprechenden Harnstoff und ein Diaziridinimin formuliert. Bei dem anschließenden Redoxschritt dient das Diaziridinimin als Oxidationsmittel. Der Verlauf dieser Reaktion konnte weitgehend experimentell nachgewiesen werden.

h) Bei einigen N-Hydroxyguanidinen wurde ein tautomerer Protonenaustausch festgestellt und seine Freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^{\neq}$ bestimmt.

i) Alle N-Hydroxyharnstoffe und N-Hydroxyguanidine wurden zu den entsprechenden Nitroxidradikalen oxidiert. Abhängigkeiten der Kopplungskonstanten dieser Radikale von der Temperatur und vom Lösungsmittel konnten bestimmt werden.

7. Präparativer Teil

7.1. Darstellung von N-Hydroxyharnstoffen 1

7.1.1. Allgemeine Darstellung [39]

o.o5 mol des Hydroxylamins werden in etwa loo ml getrocknetem Aether gelöst und unter Rühren o.o5 mol Phenylisocyanat hinzugegeben. Nach etwa einer Stunde wird der Aether abgezogen, der Rückstand gewaschen und getrocknet.

Zur Reinigung wird aus dem in der Tabelle X angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. In den Fällen, in denen kein Lösungsmittel angegeben ist wird der Rückstand in verdünnter Natronlauge gelöst und anschließend mit verdünnter Salzsäure gefällt. Die Produkte werden bei 4o°C und o.1 Torr 24 Stunden lang getrocknet.

7.1.2. Darstellung der Hydroxylamine

Die Hydroxylamine wurden nach folgenden Vorschriften hergestellt:

tert.Butylhydroxylamin durch Reduktion der Nitroverbindung mit Zn/NH_4Cl [40])

Isopropylhydroxylamin durch Reduktion der Nitroverbindung mit Aluminiumamalgam [41])

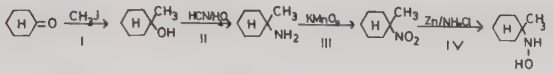
Cyclohexylhydroxylamin aus dem entsprechenden Amin durch Oxidation mit Benzoylperoxid [42])

Phenylhydroylamin aus der Nitroverbindung durch Reduktion mit Zn/NH_4Cl [43])

N-(1-cyano-1-methyl)-äthylhydroxylamin nach C. Porter und H. Hellermann [44])

1-Methyl-cyclohexylhydroxylamin

Dieses Hydroxylamin wird auf folgendem Wege hergestellt:



(38)

Stufe I	Grignard-Reaktion
Stufe II	Ritter-Reaktion [45])
Stufe III	Oxidation zur Nitroverbindung [46]) (Analogvorschrift)
Stufe IV	Reduktion mit Zn/NH_4Cl [42]) (Analogvorschrift)

Das Hydroxylamin fängt bereits bei Zimmertemperatur an zu sublimieren und kann auf diese Weise gereinigt werden. Es zersetzt sich leicht zur Nitrosoverbindung.

NMR-Daten:

Methylprotonen	δ = 1.2o ppm
Cyclohexylprotonen	δ = 1.58 ppm

7.1.3. Darstellung von 1j und 1h

Eine Lösung von p-Nitrophenylisocyanat in Toluol wird durch Curtiusabbau von p-Nitrophenylbenzoesäureazid hergestellt [47]). Zu dieser Lösung wird im Ueberschuß das Hydroxylamin gegeben. Offenbar polymerisierte Produkte fallen aus und werden abfiltriert. Danach wird das Toluol bei o°C und o.1 Torr abgezogen.

Man erhält schmierige Rückstände, die nicht kristallisierbar sind.

1h Der Nachweis, daß es sich um das gesuchte Produkt handelt, kann über die Beobachtung geführt werden, daß bei der Oxidation des Rückstandes in Benzol offenbar das Radikal 2h entsteht. Außerdem findet

sich im NMR-Spektrum ein Signal bei 1.48 ppm in $CDCl_3$ (tert.Butylprotonen), welches in Lösung sehr schnell zugunsten eines Signals bei 1.2o ppm (Umlagerungsprodukt 3h) verschwindet.

1j Nach der Oxidation der Reaktionslösung findet man das Radikal 2j. Bei der Aufarbeitung der Lösung können jedoch weder 1j noch 3j isoliert oder nachgewiesen werden.

7.2. Darstellung der Carbamoylhydroxylamine 3

Die Carbamoylhydroxylamine werden in Chloroform durch Umlagerung der Hydroxyharnstoffe 1 dargestellt. Die Bedingungen sind der Tabelle XI (S.79) zu entnehmen. Nach der Reaktion wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert.

7.3. Darstellung der Additionsprodukte 7a und 7b [9])

1a bzw. 3a werden bei Zimmertemperatur in trockenem Aether unter Zusatz von überschüssigem Isocyanat gerührt. Die Reaktionsprodukte fallen aus. Die Reaktionszeiten entnehme man der Tabelle XII. Die Produkte werden aus einer Mischung Chloroform/Benzol/Petroläther umkristallisiert.

TABELLE X

Bezeichnung	Summenformel	Schmelzpunkt	Ausbeute	Analyse ber.	Analyse gef.	NMR-Daten (in $CDCl_3$)	IR-Daten (KBr)
1a [2]	$C_{11}H_{16}N_2O_2$	85°C	92%	C 63.44% H 7.74% N 13.45%	63.56% 7.76% 13.43%	1.36 ppm (tert.Butyl)	1650 cm^{-1}
1b	$C_{11}H_{22}N_2O_2$	111°-112°C	91%	C 61.65% H 10.35% N 13.07%	61.78% 10.48% 12.98%	1.35 ppm (tert.Butyl)	1630 cm^{-1}
1c [43]	$C_{10}H_{14}N_2O_2$	125°-127°C (Aethanol/ Wasser)	85%	C 61.83% H 7.23% N 14.42%	61.77% 7.25% 14.46%		1620 cm^{-1}
1d	$C_{10}H_{20}N_2O_2$	123°-125°C (Aethanol)	80%	C 59.97% H 10.07% N 13.99%	59.53% 9.91% 13.73%		1640 cm^{-1}
1e [42]	$C_{13}H_{18}N_2O_2$	150°-152°C (Aethanol)	93%	-	-	-	1600 cm^{-1}
1f [3]	$C_8H_{10}N_2O_2$	96°-98°C	91%	-	-	-	1650 cm^{-1}
1g [39]	$C_{13}H_{12}N_2O_2$	125°C	79%	-	-	-	-
1i	$C_{11}H_{13}N_2O_2$	127°C (Petroläther unter 30°)	89%	C 60.27% H 5.97% N 19.17%	60.53% 6.04% 18.38%	1.80 ppm (Methyl)	1640 cm^{-1}
1k	$C_6H_{15}N_2O_2$	85°C	79%	C 49.90% H 9.65% N 19.17%	49.76% 9.60% 18.93%	1.38 ppm (tert.Butyl)	1640 cm^{-1}

(Fortsetzung S. 78)

FORTSETZUNG VON TABELLE X

Bezeichnung	Summenformel	Schmelzpunkt	Ausbeute	Analyse ber.	Analyse gef.	NMR-Daten (in $CDCl_3$)	IR-Daten (KBr)
11	$C_{15}H_{18}N_2O_2$	102°C	78%	C 69.74% H 7.02% N 10.85%	69.17% 6.99% 10.49%	1.46 ppm (tert.Butyl)	1640 cm^{-1}
1n	$C_{12}H_{18}N_2O_2$	118°C	93%	C 64.84% H 8.16% N 12.60%	64.87% 8.10% 12.45%	1.40 ppm (tert.Butyl)	1650 cm^{-1}
1 o	$C_{14}H_{20}N_2O_2$	Subl.150°C	92%	C 67.71% H 8.12%	67.80% 8.21%		1670 cm^{-1}

TABELLE XI

Bezeichnung	Summenformel	Schmelzpunkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	Analyse ber.	Analyse gef.	NMR-Daten ($CDCl_3$)	IR-Daten (KBr)
3a	$C_{11}H_{16}N_2O_2$	66°C	60°/30 min	100%	C 63.44% H 7.74% N 13.45%	62.84% 7.91% 13.25%	1.15 ppm	1720 cm^{-1}
3b	$C_{11}H_{22}N_2O_2$	74°C	60°/60 min	98%	C 61.65% H 10.35% N 13.07%	62.84% 10.18% 12.92%	1.13 ppm	1715 cm^{-1}
3c [+]	$C_{10}H_{14}N_2O_2$		80°/5 Stdn.	-	-	-	1.35 ppm/ 1.45 ppm	1720 cm^{-1}
3h [++]	$C_{11}H_{15}N_2O_2$	-	-	-	-	-	1.20 ppm	-
3k	$C_6H_{14}N_2O_2$	95°C	60°/5 Stdn.	60%	C 49.90% H 9.65% N 19.17%	49.36% 9.63% 19.04%	1.14 ppm	1700 cm^{-1}
3l	$C_{15}H_{18}N_2O_2$	110°C	60°/10 min	100%	C 60.74% H 7.02% N 10.85%	60.12% 7.13% 11.03%	1.28 ppm	1730 cm^{-1}
3m [+++] [48]	$C_{12}H_{15}N_2O_2$	77°C	-	98%	C 61.78% H 6.48% N 18.02%	61.34% 6.57% 18.14%	-	1720 cm^{-1}
3n	$C_{12}H_{18}N_2O_2$	95°C	60°/30 min	92%	C 64.84% H 8.16% N 12.60%	64.47% 7.96% 13.11%	1.20 ppm	1720 cm^{-1}
3o	$C_{14}H_{20}N_2O_2$	89°C	60°/30 min	95%	C 67.71% H 8.12% N 11.28%	68.33% 7.99% 11.48%		1730 cm^{-1}

[+]) gleichzeitig entsteht Diphenylharnstoff

[++]) wurde nur im NMR beobachtet

[+++]) 1m konnte nicht isoliert werden; 3m entstand direkt

TABELLE XII

Bezeichnung	Reaktionszeit	Fp.	Summenformel	Analyse ber.	gef.
7a$_1$	3 Stunden	143°C	$C_{18}H_{21}N_3O_3$	C 66.03% H 6.47% N 12.84%	65.82% 6.60% 12.64%
7b$_1$	12 Stunden	lt. IR-Spektr. mit 7a$_1$ identisch			
7a$_2$	6 Stunden	146°C	$C_{19}H_{23}N_3O_3$	C 66.84% H 6.79% N 12.31%	67.73% 6.24% 12.41%
7b$_2$	12 Stunden	149°C	$C_{19}H_{23}N_3O_3$	C 66.84% H 6.79% N 12.31%	66.65% 6.80% 12.22%

7.4. Umsetzung von 1a mit tert.Butylamin (Kap.2.2.3.)

o.1 mol 1a wird in Chloroform gelöst und eine äquimolare Menge tert.Butylamin unter Rühren hinzugegeben. Nach weiterem einstündigen Rühren unter Feuchtigkeitsausschluß wird das Lösungsmittel abgezogen, das entstandene Hydroxylamin bei 4o° und 1 Torr absublimiert und NMR-spektroskopisch identifiziert. Von dem Rückstand wird ein IR-Spektrum (KBr) angefertigt, welches mit dem IR-Spektrum von N-tert.Butyl-N'-phenylharnstoff verglichen wird. Die Vergleichssubstanz wird durch Umsetzung äquimolarer Mengen von tert.Butylamin und Phenylisocyanat in trockenem Aether dargestellt.

7.5. Durchführung der Kreuzungsversuche

Aequimolare Mengen der Komponenten werden in Chloroform gelöst und eine Stunde lang refluxiert. In einem zweiten Ansatz wird die Lösung einfach einige Tage lang bei Zimmertemperatur gehalten. Es ergeben sich in beiden

Fällen die gleichen Ergebnisse. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand massenspektroskopisch untersucht.

a) Zur Kreuzung zwischen 1n und 1 o

Die Trennung kann auch dünnschichtchromatographisch erfolgen. Dazu wird etwas von der Chloroformlösung zusammen mit Chloroformlösungen von 3a, 3n und 3 o auf ein Dünnschichtplättchen gegeben und in eine Laufkammer gestellt, die mit dem Lösungsmittelgemisch Essigester/ Petroläther = 1 : 2.5 beschickt ist. Wenn das Lösungsmittel über die Platte gelaufen ist, wird das Plättchen getrocknet und in eine Jodkammer gehalten. Unter einer UV-Lampe sind die Substanzflecken sichtbar. Drei der Substanzflecken lassen sich mit Hilfe der Vergleichssubstanzen identifizieren:

	R_F-Wert
3a	o.6o
3n	o.68
3 o	o.78

Ein vierter Substanzfleck mit einem R_F-Wert von o.41 dürfte dem Umlagerungsprodukt mit dem Molekulargewicht 262 zuzuordnen sein. (3p, R^1 = cyclo-C_6H_{11}, R^2 = p-CH_3-C_6H_4)

b) Zur Kreuzung zwischen 1a und Cyclohexylhydroxylamin

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung wird wie unter a) durchgeführt. Es ergeben sich neben den Substanzflecken für die Hydroxylamine die beiden Flecken für

1e und 3a mit den R_F-Werten

	R_F
1e	o.38
3a	o.55

7.6. Die N-Hydroxyguanidine 9

7.6.1. Darstellung der N-Hydroxyguanidine

Alle Arbeiten sind unter Stickstoff durchzuführen.

a) lo mmol des entsprechenden Hydroxylamins (vgl. Kap. 7.1.2) werden in 3o ml trockenem Aether gelöst. Hierzu gibt man unter Rühren langsam eine Lösung von 9mmol des Carbodiimids in 5o ml trockenem Aether. Sollte sich die Reaktionslösung violett färben, so muß die Zugabe sofort gestoppt werden. Die violette Färbung verschwindet bei der Zugabe einer Spatelspitze des Hydroxylamins.

   Es wird noch eine halbe Stunde weitergerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Petroläther zur Kristallisation gebracht. Umkristallisiert wird aus Benzol/Petroläther, wobei die Lösung nicht über 3o°C erwärmt werden sollte.

b) lo mmol des Hydroxylamins werden in 3o ml getrocknetem n-Pentan suspendiert. Hierzu gibt man unter kräftigem Rühren innerhalb von 5 min eine Suspension von 9 mmol Carbodiimid in trockenem n-Pentan. Auch hier muß darauf geachtet werden, daß sich die Lösung nicht violett färbt.

TABELLE XIII

Bezeichnung	Darstellung	Schmelzpunkt	Ausbeute	Summenformel	Analyse ber.	Analyse gef.
9a	b	87°C	7o%	$C_{17}H_{21}N_3O$	C 72.o5% H 7.47% N 14.83%	72.1o% 7.63% 14.72%
9b	b	1o9°C	63%	$C_{16}H_{19}N_3O$	C 71.34% H 7.1o% N 15.6o%	7o.41% 7.29% 15.81%
9c	b	91°C	57%	$C_{17}H_{33}N_3O$	C 69.1o% H 11.26% N 14.22%	69.56% 11.22% 13.97%
9d	a	136°C	82%	$C_{19}H_{35}N_3O$	C 7o.98% H 1o.97% N 13.o7%	71.o6% 1o.82% 13.o8%
9e	a,b	121°C	7o%	$C_{19}H_{23}N_3O$	C 73.75% H 7.49% N 13.58%	72.77% 8.o4% 13.27%
9f [15]	a	134°C (Lit.133°C)	8o%		-	-
9g [17]	a	fällt nur als Oel an (vgl. Kap. 3.2.2.6.)			-	-
9h	b	116°C ($EtOH/H_2O$)	71%	$C_{20}H_{27}N_3O$	C 73.81% H 8.36% N 12.91%	74.8o% 8.2o% 12.91%
9i	b	subl. ab 145°C	49%	$C_{21}H_{29}N_3O$	C 74.3o% H 8.61% N 12.38%	73.21% 8.8o% 11.95%

Das gewünschte Produkt fällt während der Reaktion aus und wird nach beendeter Zugabe des Carbodiimids abgesaugt. Man saugt den Niederschlag möglichst trocken (eventuell unter Stickstoff) und gibt ihn sofort in einen Exiccator, den man auf o.1 Torr evakuiert. Die Produkte fallen meist analysenrein an.

7.6.2. Darstellung der Carbodiimide

Cyclohexylcarbodiimid ist im Handel erhältlich.

Di-tert.butylcarbodiimid wird aus dem N,N'-Ditert.butylisothioharnstoff-S-methyläther durch Abspaltung von Methylmercaptan gewonnen [49].

Sämtliche aromatischen Carbodiimide werden mit Hilfe eines Katalysators aus den entsprechenden Isocyanats gewonnen [50]. Die Isocyanate werden ihrerseits aus den entsprechenden Anilinen und Phosgen hergestellt [51].

7.7. Umwandlung der Hydroxyguanidine 9

7.7.1. Durchführung der Umwandlung

Die N-Hydroxyguanidine werden in getrocknetem Benzol unter Stickstoff gelöst und je nach ihrer Reaktionsfähigkeit einige Zeit refluxiert. Die genauen Reaktionsbedingungen können dem Kapitel 3.2.3. (S. 27) entnommen werden.

Die Umwandlung läßt sich auch in Tetrachlorkohlenstoff durchführen. Diese Methode hat den Vorteil, daß sich

während der Reaktion der Grad der Umwandlung im NMR-Spektrum bestimmen läßt.

Auch eine Reihe anderer Lösungsmittel kann benutzt werden.Die Reaktionsbedingungen bleiben sinngemäß diegleichen.

7.7.2. Aufarbeitung des Reaktionsgemisches

7.7.2.1. Aufarbeitung des Reaktionsgemisches aus 9a

Nach der Reaktion wird zunächst der Diphenylharnstoff abfiltriert und gut mit Chloroform gewaschen.Das Chloroform wird zu dem Filtrat gegeben,welches im Vakuum zur Trockne eingedampft wird.Dabei wird das Nitroso-tert.butan abgezogen.Aus dem Rückstand kann durch vorsichtige Sublimation im Hochvakuum ein Teil des tert.Butylhydroxylamins gewonnen werden.Sobald die Sublimation beendet ist,löst man den nichtsublimierbaren Teil in möglichst wenig Tetrachlorkohlenstoff.Geringe Rückstände von Diphenylharnstoff können abfiltriert werden.Mit Hilfe eines NMR-Spektrums bestimmt man die Zusammensetzung des Gemisches und fällt danach,vorsichtig fraktionierend,mit Petroläther.Zunächst erhält man das Umlagerungsprodukt 10a und danach das Guanidin 12a.Der Stand der Fällung kann NMR-spektroskopisch nach Eindampfen und erneutem Lösen in Tetrachlorkohlenstoff bestimmt werden.

10a wird spektroskopisch (Kap. 3.2.2.) identifiziert. Die Konstanten dieser Substanz sind folgende:

Summenformel	$C_{17}H_{21}N_3O$	
Schmelzpunkt	Fp.= 103°C	
Analyse	ber.	gef.
	C 72.05%	71.86%
	H 7.47%	7.26%
	N 14.83%	14.91%
Ausbeute	5% der Theorie	

12a wird IR-spektroskopisch mit Hilfe eines Vergleichsspektrums identifiziert. Die Vergleichssubstanz ist aus Diphenylcarbodiimid und tert.Butylamin in Aether erhältlich. Umkristallisiert wird sie aus Benzol/Petroläther.

7.7.2.2. Aufarbeitung der übrigen Reaktionsgemische

In allen Fällen wird zunächst der Harnstoff abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

9b und 9e Das Oxim läßt sich leicht sublimieren (40°C, 1 Torr) und mit Hilfe von Vergleichssubstanz identifizieren [52].

Auch das zurückbleibende Guanidin wird mit Hilfe von Vergleichssubstanz (vgl. Kap. 7.7.2.1.) identifiziert.

Die Trennung des Reaktionsgemisches aus 9b verläuft auf diese Weise nahezu quantitativ. Die Produkte erhält man im Verhältnis 1:1:1.

9c Nach dem Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein Rückstand, der aus dem Guanidin und etwas tert.Butylhydroxylamin besteht. Er wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert und wie in den vorigen Fällen identifiziert.

7.7.2.3. Trennung des Reaktionsgemisches aus 9a durch Dünnschichtchromatographie

Diese Trennung wird wie in Kapitel 7.5. durchgeführt. Als Laufmittel dient in diesem Fall ein Gemisch Tetrachlorkohlenstoff/Essigester/Methanol = 3:1:1. Auf diese Weise wurden gefunden:

	R_F-Wert
11a	o.75
12a	o.23
10a	o.88
16	o.15

7.8. Kreuzungsversuche zwischen 9b und 9i

9b und 9i werden, wie in Kapitel 3.3.2.3 angegeben, in äquimolaren Mengen unter Stickstoff umgesetzt. Der ausgefallene Harnstoff 8c wird IR-spektroskopisch identifiziert. Die Vergleichssubstanz wird aus dem entsprechenden Anilin und dem Isocyanat hergestellt.

Das Guanidin wird dünnschichtchromatographisch nachgewiesen (vgl. Kap. 7.5.). Als Laufmittel wird ein Gemisch von Dioxan/CCl_4/MeOH = 1:1:1 verwendet. Nur das Guanidin 12b mit einem R_F-Wert von o.13 ist nachzuweisen. (12i hat einen R_F-Wert von o.92.)

7.9. Umwandlung des Umlagerungsproduktes 10a

10a wird einen Tag lang im NMR-Röhrchen (Lösungsmittel ist Deuterochloroform) bei 6o°C gehalten. Es scheidet

sich Diphenylharnstoff ab (IR-spektroskopischer Nachweis). Im NMR-Spektrum ist ein Signal für das Guanidin bei δ = 1.44 ppm und ein weiteres für monomeres Nitroso-tert.butan bei δ = 1.25 ppm zu erkennen.

7.1o. Umsetzung des Umlagerungsproduktes 1o<u>a</u> mit Isopropylamin

Man läßt 1o<u>a</u> in einem großen Ueberschuß des Amins einige Tage ohne Lösungsmittel bei Zimmertemperatur stehen. In einem zweiten Ansatz wird 15<u>a</u> mit Isopropylamin in trockenem Aether (äquimolare Mengen) unter Stickstoff 12 Stunden refluxiert.

In beiden Fällen wird im Vakuum eingedampft und von dem Rückstand ein NMR-Spektrum aufgenommen. Dieses Spektrum ist mit dem von 1o<u>a</u> identisch. Ein Massenspektrum des Rückstandes zeigt allerdings einen Peak bei m/e = 253, der in dem entsprechenden Spektrum von 1o<u>a</u> nicht vorkommt. Dies könnte der Molekularpeak von 12<u>b</u> sein (Abb. 18, S. 36).

7.11. Umsetzung von 9<u>a</u> mit Diphenylcarbodiimid

Im NMR-Röhrchen wird 9<u>a</u> in Deuterochloroform gelöst und ein geringer Ueberschuß an Carbodiimid dazugegeben. Diphenylharnstoff fällt sehr schnell aus. Die Probe wird NMR-spektroskopisch vermessen. Im alphatischen Bereich erhält man folgende Signale:

δ = 1.61 ppm	
δ = 1.5o ppm	11<u>a</u>
δ = 1.44 ppm	12<u>a</u>
δ = 1.16 ppm	1o<u>a</u>
δ = 1.o8 ppm	

Die Signale bei δ = 1.o8 ppm und δ = 1.61 ppm erhält man auch, wenn man zu dem einfachen Guanidin 12a Diphenylcarbodiimid gibt. Diese Produkte wurden allerdings nicht identifiziert.

7.12. Aufnahme der temperaturabhängigen ESR-Kinetik im Kapitel 3.3.5.3.

Eine Lösung von 9a und Diphenylcarbodiimid in Chloroform, die bei möglichst tiefer Temperatur hergestellt wird, ist, wie in Kapitel 7.17. beschrieben, für die ESR-Messung aufzubereiten. Hierbei entstehen bereits geringe Mengen an Radikal.

Die Probe wird dann in die Zelle des ESR-Gerätes gegeben, die bereits auf -5o°C abgekühlt ist. Bei den Messungen wird nun die "Modulation Amplitude" konstant gehalten, während die "Reciever Gain" immer so variiert wird, daß die Signale des Spektrums immer die gleiche Amplitude haben. Der Kehrwert der "Reciever Gain" wird in der Abbildung 2o als Ordinate gegen die Zeit aufgetragen.

7.13. Darstellung von N-Hydroxy-N-tert.butyl-N'-phenyl-N'',N''-diäthylguanidin 2o [22]

Zu o.1 mol Phenylisocyaniddichlorid wird in Aether unter Kühlung und unter Rühren zunächst o.2 mol Diäthylamin gegeben. Nach etwa 1/2 Stunde filtriert man von dem Hydrochlorid ab und versetzt nun unter weiterem Rühren

die Lösung mit o.1 mol Triäthylamin und o.1 mol tert.Butylhydroxylamin.

Nach etwa 3 Stunden wird wieder von dem Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Fp. = 2o9°C, Ausbeute 72% der Theorie.

7.14. Darstellung von 1-(N-Hydroxy-N-tert.butyl)-1-(N-p-tolyl)amino-2-diphenyläthylen

N-p-tolyl-diphenylketenimin, welches durch Dehydratisierung des entsprechenden Amids gewonnen werden kann [53], wird in getrocknetem n-Pentan suspendiert. Anschließend wird zu der Suspension langsam eine Lösung der äqualenten Menge frisch sublimierten tert.Butylhydroxylamins in n-Pentan hinzugetropft. Das dabei ausfallende Amid wird abgesaugt. Die Lösung wird anschließend eingeengt. Dabei fällt ein klares Oel aus, welches, wie in Kap. 5.1. (S.68) beschrieben, weiter untersucht wird.

Die Darstellung von 1-(N-Hydroxy-N-tert.butyl)-1-(N-phenyl)-amino-2-diphenyläthylen kann in der entsprechenden Weise durchgeführt werden. In der vorliegenden Arbeit wird allerdings in diesem Fall trockenes Benzol als Lösungsmittel verwendet und die Lösung direkt mit PbO_2 oxidiert. Auf diese Weise entsteht eine Lösung des entsprechenden Radikals.

7.15. Darstellung von N-Hydroxy-N-tert.butyl-N'-phenylthioharnstoff

Eine Lösung von 5 mmol Phenylsenföl und 5 mmol tert.Butylhydroxylamin in trockenem Aether wird 3 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält eine gelbe Substanz mit einem Schmelzpunkt von 63 - 64°C, deren Analysenergebnisse allerdings nicht mit den erwarteten Werten übereinstimmte. Beim Versuch, aus Petroläther/Benzol umzukristallisieren, zersetzte sich die Substanz offenbar. Im NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) sind mehrere Banden im aliphatischen Bereich zu sehen.

In Benzol läßt sich die Substanz mit $K_3(Fe(CN_6)_6)$ in 2n NaOH-Lösung zum Radikal oxidieren.

7.16. Aufnahme der Lösungsmittel-IR-Spektren

Die Spektren werden im Normalfall von einer etwa $5 \cdot 10^{-4}$ molaren Lösung (CCl_4) in einer 5 cm Küvette aufgenommen.

Die temperaturabhängigen Spektren werden von etwas konzentrierteren Lösungen in einer 1 cm Küvette aufgenommen, die mit einem Mantel umgeben ist, durch den Wasser geleitet werden kann. Die Wassertemperatur wird durch einen Thermostaten geregelt.

7.17. Aufnahme der ESR-Spektren

Eine 10^{-3} molare Lösung der zu oxidierenden Substanz

wird mit einer Kaliumhexacyanoferrat-III-Lösung (gesättigte Lösung von $K_3(Fe(CN)_6)$ in 2n NaOH) unterschichtet und zwei Minuten geschüttelt. Dann trennt man die organische Phase ab, verdünnt etwa um das zehnfache und gibt diese Lösung in das ESR-Röhrchen. Um den Sauerstoff aus der Probe zu entfernen, friert man sie ein, evakuiert den Raum über der Probe und taut ohne zu evakuieren auf. Dieser Vorgang wird viermal wiederholt und danach das Röhrchen unter Vakuum abgeschmolzen.

Hydrolyseempfindliche Substanzen werden mit PbO_2 oxidiert.

Schmelzpunkte	wurden mit dem Heizmikroskop der Firma C. Reichert, Wien, bestimmt
IR-Spektren	Routine-IR und temperaturabhängige IR-Spektren wurden mit dem Gerät IR 33 der Firma Beckmann vermessen, Lösungsmittel-IR-Spektren dagegen mit dem IR 8 der gleichen Firma
ESR-Spektren	sind auf den Geräten E9 und V 4501/A der Firma Varian aufgenommen worden
NMR-Spektren	wurden auch auf Geräten der Firma Varian vermessen
	Routine-NMR T 60
	Kinetiken S-60-A
	Temperatur-messungen XL 100
Massenspektren	stammen von dem Gerät Atlas CH4

Verbrennungsanalysen wurden von der Firma Beller, Göttingen, sowie in der Analytischen Abteilung des Institutes angefertigt.

8. Literaturverzeichnis

1. H. G. Aurich, K. Kabs, H. G. Scharpenberg, Tetrahedron Letters (London) (197o), 3559
2. K. Kabs, Dissertation Marburg 197o
3. H. G. Aurich, K. Kabs, Angew. Chem. 82, 634 (197o)
4. C. Kjellin, Chem. Ber. 26, 2377 (1893)
5. G. Zinner, W. Kliegel, Arch. d. Pharm. 299, 977 (1966)
6. P. I. Svirskaya, Yu. A. Baskakov, A. F. Vasil'ev, P. V. Tibanov, A. I. Strebulaeva, Z. Org. Chem., Moskau, 6 (197o), 292
7. J. H. Bowie, P. F. Donaghne, H. J. Rodda, J. Chem. Soc. (1969), 1122
8. J. W. Wolkowski, N. Thoai, J. Wiemann, Tetrahedron Letters (1971), 292
9. Houben-Weyl 1o/1, 1241
1o. J. Trösken, Dissertation Marburg, in Vorbereitung
11. N. V. Konstantiniva, G. S. Svindlerman, A. F. Vasil'ev, Yu. A. Baskakov, Z. Org. Chem., Moskau, 6, (197o), 3oo
12. N. V. Konstantinova, G. S. Svindlerman, Yu. A. Baskakov, Z. Org. Chem., Moskau, 4, (1968), 1928
13. G. Zinner, E. Duerkop, Arch. d. Pharm. 3o1 776 (1968)
14. R. Stollé, Chem. Ber. 32, 2238 (1899)
15. R. Stollé, Chem. Ber. 55, 1289 (1922)
16. M. Busch, J. prak. Chem. 79, 513 (19o9)
17. G. Zinner, H. Gross, Chem. Ber. 1o5, 17o9 (1972)
18. H. Quast, E. Schmitt, Angew. Chem. 82, 395 (197o)
19. H. Quast, E. Schmitt, Chem. Ber. 1o3, 1234 (197o)
2o. H. Quast, K. H. Ross, Chemiedozententagung, Heidelberg 1972, Kurzreferat
21. H. Quast, persönliche Mitteilung
22. A. Lotz, Diplomarbeit Marburg 1972
23. H. Kessler, Angew. Chem. 82, 237 (197o)
24. T. Clerc. E. Pretsch, Kernspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt 197o
25. J. A. People, W. G. Schneider, H. J. Bernstein, High-resolution Nuclear Magnatic Resonance McGraw-Hill New York 1959
26. Uebersichtsartikel: F. Kurzer, K. Douraghi-Zadeh, Chem. Rev. 67, 1o7 (1967)

27. M. Smith, J. G. Moffart, H. G. Khorana, J. Amer. Chem. Soc. 8o, 62o4 (1958)

28. H. G. Khorana, Chem. Ind. (London) 1o87 (1955)

29. C. Belzecki, B. Hinthe, S. Kwiatkowska Bull. de l'Academie Polonaise des Sciences, Ser. d. sciences chim. Vol. XVIII (7), 375 (197o) Vol. XVIII (8), 431 (197o)

3o. C. Belzecki, B. Hintze, Chem. Comm (197o) 8o6

31. C. Belzecki, K. Piotrowska, B. Hintze Bull. de l'Academie Polonaise des Sciences Ser. d. sci. chim., Vol. XIX (6-7), 367 (1971)

32. R. Ohme, H. Preuschdorf, Ann. 721, 25 (1969)

33. A. Heesing, G. Imsieke, G. Maleck, R. Peppmöller, H. Schulze, Chem. Ber. 1o3, 539 (197o)

34. F. Gerson, Hochauflösende ESR-Spektroskopie, Verlag Chemie 1967

35. V. S. Griffith, G. R. Parlett, J. chem. Soc. B (1969), 977

36. D. H. Geske, Conformation and Structure as studied by Electron Spin Resonance Spectroscopie, Prog. Phys. Org. Chem. Vol 4, 125, Interscience Publishers 1967

37. C. Reichardt, Lösungsmitteleffekte in der organischen Chemie, Verlag Chemie 1969

38. H. G. Aurich, J. Trösken, Ann. 745, 159 (1971)

39. E. Beckmann, J. pr. Chem. 56, 71 (1897) Ann.365, 2o1

4o. O. Exner, B. Kakac Coll. Czchoslov. Chem. Comm. 28, 1656 (1963)

41. P. A. S. Smith, H. R. Alul, R. C. Baumgarten, J. Amer. Chem. Soc. 86, 1144 (1964)

42. G. Zinner, Arch. d. Pharm. 299, 977 (1966)

43. G. F. Utzinger, Ann. 556, 6o (1944)

44. C. Porter, H. Hellermann, J. Amer. Chem. Soc. 61, 754 (1939)

45. W. Haaf, Chem. Ber. 96, 3359 (1963)

46. N. Kornblum, R. J. Clutter, J. Amer. Chem. Soc. 76, 4494 (1954)

47. F. Möller, Houben-Weyl, 11/1, 862

48. W. Weiss, Dissertation Marburg, in Vorbereitung

49. P. Schlack, G. Keil, Ann. 661, 164 (1963)

5o. Org. Synth. 43, 73 und 31

51. Org. Synth. 14, 72
52. Houben-Weyl, 2, 458 (1953)
53. C. L. Stevens, G. H. Singhal, J. Org. Chem. 29, 34 (1964)

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof.Dr.Hans Günther Aurich,

danke ich sehr herzlich für seine Ratschläge
und seine Unterstützung sowie für die Mühe,
die er sich mit mir gemacht hat.

Lebenslauf

Am 8.11.1945 wurde ich als ältester von vier Söhnen von Dr.med.Heinrich Scharpenberg und seiner Ehefrau,Dr.med. Rosmarie Scharpenberg,geb.v.d.Decken,in Quedlinburg im Harz geboren.1947 siedelten meine Eltern mit mir nach Hagen in Westfalen über.Hier besuchte ich von 1952 bis 1956 die Volksschule,von 1956-1959 das humanistische Albrecht-Dürer-Gymnasium und von 1959-1965 den neusprachlichen Zweig des Städtischen Gymnasiums Hagen.Im Februar 1965 bestand ich dort die Reifeprüfung.Im Mai desselben Jahres begann ich mit dem Chemiestudium an der Philipps-Universität in Marburg.
Im April 1967 bestand ich hier die Diplomchemiker-Vorprüfung,im Dezember 1969 die mündliche Diplomchemiker-Hauptprüfung.Vom Januar bis Oktober 1970 fertigte ich unter der Leitung von Herrn Prof.Dr.H.G.Aurich am Organisch-Chemischen Institut der Universität meine Diplomarbeit über das Thema "Umlagerungen von N-Hydroxyharnstoffen"an.Unter seiner Leitung entstand auch die vorliegende Arbeit in der Zeit vom November 1970 bis zum September 1972 im Fachbereich Chemie der Universität.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Aurich,Bär,Berndt,Dehnicke,Dimroth,Fischer,Försterling, R.W.Hofmann,Kamke,Kirmse,Klamberg,H.Kuhn,Lorberth,Madelung, Mahr,Musso,Nöth,Perst,Pfeil,Reichardt,Ringsdorf,F.P.Schäfer, W.Schmid,M.Schmidt,Schweig,Seelig,Steuber,Walcher,Witzel